

総合製品 情報概要

アミノグリコシド系抗生物質製剤

薬価基準収載



アリケイス®吸入液590mg

ARIKAYCE®

アミカシン硫酸塩 吸入用製剤

処方箋医薬品^{※1}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

開発の経緯	1
特徴	2
製品情報(ドラッグインフォメーション)	3
禁忌	3
組成・性状	3
効能又は効果	3
効能又は効果に関連する注意	3
用法及び用量	4
用法及び用量に関連する注意	4
重要な基本的注意	4
特定の背景を有する患者に関する注意	5
相互作用	6
副作用	6
過量投与	8
適用上の注意	8
臨床成績	10
国際共同第Ⅲ相試験 CONVERT試験	10
国際共同第Ⅲ相試験 INS-312試験(安全性延長試験)	22
海外第Ⅱ相試験 TR02-112試験	28
薬物動態	34
喀痰濃度	34
血清濃度	34
血清中曝露量と喀痰中曝露量の比較	35
吸収	35
分布	36
代謝	36
排泄	36
特定の背景を有する患者	37
薬効薬理	38
安全性薬理試験及び毒性試験	48
有効成分に関する理化学的知見	53
製剤学的事項	54
取扱い上の注意／包装／関連情報	55
主要文献	56
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	57

開発の経緯

Mycobacterium avium complex (MAC) による肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症 (以下、肺MAC症) は、*Mycobacterium avium* (*M. avium*) 及び/又は *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*) を主な感染種とする肺NTM症の一種で、本邦で報告された肺NTM症の80~90%超を占める^{1, 2)}。MACは、環境中に存在し、人間の体内に取り込まれて感染症を発症させるため、免疫力が低下した人のみならず、健康な人にも感染すると考えられている³⁾。

肺MAC症の徴候や症状は、無症状あるいは多様かつ非特異的であり、難治性咳嗽、多量の痰の分泌、咯血及び疲労などが含まれる。低頻度の徴候及び症状としては、倦怠感、呼吸困難、発熱、及び体重減少が挙げられる。肺MAC症は、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 及び嚢胞性線維症 (CF) などの衰弱性肺疾患と合併していることがあり、合併症の症状により肺MAC症の診断評価が困難となる。本邦では、基礎疾患が認められない非喫煙の中老年女性に肺MAC症の発現頻度の増加が報告されている⁴⁾。肺MAC症の進行はおおむね緩徐であり、数年から数十年かけて進行するが、多くの患者が最終的に重度の呼吸不全を発症し、最終的には死亡に至る場合がある困難な疾患である。

本邦でのアンケート調査結果によると、肺NTM症の推定罹患率 (2014年) は14.7人/10万人年と算出され、2007年の全国調査と比較して約2.6倍に増加し、肺結核よりも高くなっていることが明らかになった¹⁾。肺NTM症患者のうち肺MAC症の割合が90%と報告されたため²⁾ 肺MAC症の患者数は13万人と推定された。

本邦では、肺MAC症に対して、臨床試験で有効性及び安全性が確認されて承認を受けている治療薬はなく、肺MAC症の治療法は、リファンピシン、エタンブトール及びクラリスロマイシン (必要であればストレプトマイシン又はカナマイシン) の多剤併用療法に基づいているが、治療の選択肢が限られており、副作用や耐性化により治療が難しくなっている。

アミカシンについては、肺MAC症に対する使用は承認されていないが、2019年2月、厚生労働省により、肺MAC症に対するアミカシンの処方が国民健康保険の保険診療対象となる旨の通達が行われた (保医発0225第8号 平成31年)。しかしながら、アミカシンの静注製剤は、化学的性質としてアミカシンの肺への浸透性が低く、そのため肺NTM症の治療に対する使用は限定的である。また、アミカシンの静脈内投与には重大な全身的な副作用のリスクが伴うため、注意深い観察下におかれなければならない。

このような状況の中、インスメッド社は、難治性肺MAC症を治療する、より効果的で、より安全性が確認された治療を求めるアンメットメディカルニーズに応えるため、アミカシンの全身曝露を最小に抑えつつ、肺及び肺胞マクロファージに高濃度のアミカシンを到達させることを目的として、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (amikacin liposome inhalation suspension : ALIS、以下、本剤) を開発した。

本剤は、アミカシン硫酸塩をリポソーム粒子に封入した吸入液剤であり、専用のラミラ[®]ネブライザシステムを用いて投与される。ラミラ[®]ネブライザシステムについては、2020年6月に一般医療機器として製造販売届出が行われた。

本剤は、米国において、2013年3月に肺NTM症の治療薬として希少疾病用医薬品指定を受け、2018年9月に代替治療選択肢が限られている又は治療選択肢のない成人患者に対する抗生物質併用療法の一部として、肺MAC症治療に対する承認を受けた。また、欧州では、緑膿菌による肺感染症を有するCF患者の管理 (2006年7月) 及び肺NTM症の治療 (2014年4月) に対して希少疾病用医薬品指定を受け、2020年10月にCFを有さず、治療選択肢が限られている成人患者に対するMACによる肺NTM症の治療薬として承認を受けた。

本邦では、多剤併用療法にもかかわらずMAC菌陽性が確認される肺MAC症患者を対象とした、日本人を含む国際共同無作為化非盲検第Ⅲ相試験 (INS-212試験 : CONVERT試験) 及び日本人を含む国際共同非盲検第Ⅲ相試験 (INS-312試験 : INS-212試験の延長試験) 並びに海外無作為化プラセボ対照二重盲検及び非盲検第Ⅱ相試験 (TRO2-112試験) の結果から有効性及び安全性が評価され、「マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) による肺非結核性抗酸菌症」を適応症として2021年3月に製造販売承認を取得した。

アリケイスの効能又は効果
 適応菌種 : アミカシンに感性的なマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC)
 適応症 : マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) による肺非結核性抗酸菌症

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

主要文献/製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

1 アリケイスは、前治療の効果が不十分な肺MAC症に対する吸入薬です。 [3～8ページ参照]

2 アリケイスは、アミカシン硫酸塩をリポソーム粒子に封入した吸入用懸濁液 (amikacin liposome inhalation suspension : ALIS) で、有効成分であるアミカシンが細菌のリポソーム30Sサブユニットに結合し、タンパク質合成を阻害します。 [38ページ参照]

3 アリケイスは、専用のラミラ[®]ネブライザシステムを用いて吸入することにより、肺の中樞及び末梢に分布することが示されています。 [38～39ページ参照]

4 難治性肺MAC症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験では、ガイドラインに基づく多剤併用療法 (GBT) に対し、喀痰培養陰性化率におけるアリケイス追加投与の優越性が検証されました。

- 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (CONVERT試験) において、主要評価項目である投与6ヵ月目までの培養陰性化率は、アリケイス＋GBT群で29.0% (65/224例)、GBT単独群で8.9% (10/112例) でした (P<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

[10～20ページ参照]

5 安全性
重大な副作用として、過敏性肺臓炎、気管支痙攣、第8脳神経障害、急性腎障害、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあります。主な副作用として、耳鳴、疲労、咳嗽、発声障害、呼吸困難、喀血、口腔咽頭痛が5%以上に認められています (承認時)。電子化された添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。 [6～7ページ参照]

GBT : guideline-based therapy

製品情報(ドラッグインフォメーション)

電子化された添付文書2022年6月改訂(第3版)に基づき作成

2 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

3 組成・性状

3.1 組成

品名	アリケイス吸入液 590mg
有効成分	1バイアル(8.4mL)中にアミカシン硫酸塩をアミカシンとして590mg(力価)含有
添加物	ジパルミトイルホスファチジルコリン(DPPC) コレステロール 水酸化ナトリウム 塩化ナトリウム

注)本剤は専用のネブライザにより薬液8.4mLが投与できるように、1バイアル中に薬液8.9mLが充填されている。

3.2 剤形・性状

品名	アリケイス吸入液 590mg
剤形・性状	白色の乳状懸濁液
pH	6.1~7.1
その他	無菌製剤

4 効能又は効果

適応菌種：アミカシンに感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)

適応症：マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)による肺非結核性抗酸菌症

5 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の適用は、肺MAC症に対する多剤併用療法による前治療において効果不十分な患者に限定すること。

6 用法及び用量

通常、成人にはアミカシンとして590mg(力価)を1日1回ネブライザを用いて吸入投与する。

7 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を吸入するには、専用のネブライザであるラミラネブライザシステムを使用すること。
[14.1参照]
- 7.2 使用にあたっては、ガイドライン等を参照し、多剤併用療法と併用すること。
- 7.3 喀痰培養陰性化が認められた以降も、一定期間は本剤の投与を継続すること。臨床試験においては、喀痰培養陰性化が認められた以降に最大12ヵ月間、本剤の投与を継続した。[17.1.1参照]
- 7.4 投与開始後12ヵ月以内に喀痰培養陰性化が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

8 重要な基本的注意

- 8.1 めまい、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがあるので、特に血中濃度が高くなりやすい患者(腎機能障害患者、高齢者、長期間投与患者等)では聴力検査を実施することが望ましい。
[11.1.3参照]
- 8.2 急性腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
- 8.3 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。[11.1.5参照]

ラミラネブライザシステム(参考)



9 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

- 9.1.1 第8脳神経障害又はその疑いのある患者
第8脳神経障害が発現又は増悪するおそれがある。[11.1.3参照]
- 9.1.2 重症筋無力症等の神経筋障害又はその疑いのある患者
本剤は神経筋遮断作用を有するため、呼吸抑制があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者では高い血中濃度が持続し、腎障害の悪化及び第8脳神経障害の副作用が強くあらわれるおそれがある。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊婦に投与すると新生児に第8脳神経障害があらわれるおそれがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤吸入投与によるヒト母乳中への移行は不明であるが、アミカシンを筋肉内投与した場合、ヒト母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下しているため、高い血中濃度が持続し、第8脳神経障害等の副作用が強くあらわれるおそれがある。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

10 相互作用

10.2 併用注意

薬剤等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ループ利尿剤 エタクリン酸 フロセミド アゾセミド 等	腎障害及び聴力障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	機序は明確でないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度の上昇、腎への蓄積が起こるという報告がある。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 バンコマイシン エンビオマイシン 白金含有抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン) 等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	両薬剤ともに腎毒性、聴器毒性を有するが、相互作用の機序は不明。
神経筋遮断剤 麻酔剤 筋弛緩剤 ツボクラリン バンクロニウム臭化物 ベクロニウム臭化物 トルペリゾン A型ボツリヌス毒素製剤 等	呼吸抑制があらわれるおそれがある。呼吸抑制があらわれた場合には必要に応じ、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	両薬剤とも神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強される。
腎毒性を有する薬剤 シクロスポリン アムホテリシンB 等	腎障害が発現、悪化するおそれがある。	両薬剤ともに腎毒性を有するが、相互作用の機序は不明。

11 副作用

11.1 重大な副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.1 過敏性肺臓炎(2.7%)

11.1.2 気管支痙攣(21.5%)

11.1.3 第8脳神経障害(15.1%)

めまい、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.4 急性腎障害(3.2%)

[8.2参照]

11.1.5 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

分類	発現率	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
血液及びリンパ系				白血球減少
心臓障害				動悸
耳及び迷路		耳鳴	耳の不快感 難聴	耳痛 めまい
眼障害				流涙低下
胃腸障害			口内乾燥 悪心 下痢	腹痛 舌炎 舌変色 嘔吐
全身障害及び 投与部位の状態		疲労	胸部不快感	悪寒 発熱 無力症
感染症及び寄生虫症			気管支炎 喉頭炎 口腔カンジダ症	
臨床検査			体重減少	呼吸音異常
代謝及び栄養障害			食欲減退	
筋骨格系及び 結合組織障害			関節痛	胸筋骨格痛 筋肉痛
神経系障害			失声 めまい 味覚不全 頭痛	錯感覚 平衡障害
精神障害				不眠症
腎及び尿路障害			血尿	
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害		咳嗽 発声障害 呼吸困難 喀血 口腔咽頭痛	喀痰を伴う咳嗽 鼻漏 唾液増加 喉の炎症 喘鳴 慢性閉塞性肺疾患	咽頭紅斑 ラ音 鼻詰まり 声帯炎症
皮膚及び皮下組織 障害			寝汗 掻痒 発疹	皮膚乾燥 多汗症

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱以上の注意
包装／関連情報主要文献／製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

製品情報(ドラッグインフォメーション)

13 過量投与

アミカシンの除去には血液透析が有用であるとの報告がある。

14 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

ラミラネブライザシステムの使用方法を患者に十分に指導すること。[7.1参照]

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は使用前に室温20～25℃に戻してから使用すること。使用時にはバイアルを少なくとも10～15秒間激しく振り混ぜ、内容物が均一でよく混ざるようになるまで本剤を調製する。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

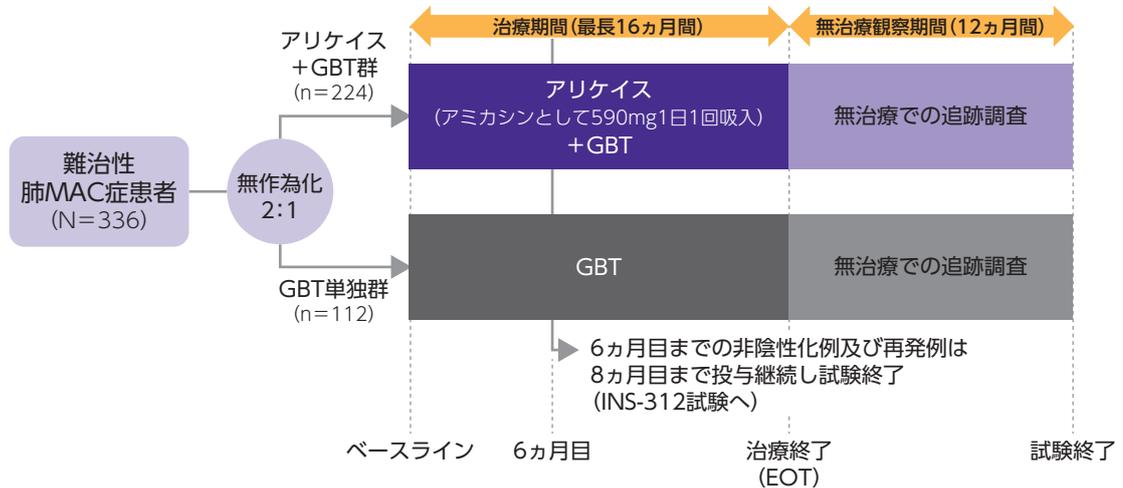
取扱以上の注意
包装／関連情報

主要文献／製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

臨床成績

1 国際共同第Ⅲ相試験 CONVERT試験^{5, 6)}

試験概要



GBT : guideline-based therapy (ガイドラインに基づく多剤併用療法)

試験デザイン	国際共同第Ⅲ相無作為化オープンラベル並行群間比較試験
目的	ガイドラインに基づく多剤併用療法 (GBT) にアリケイスを追加投与したときの投与6ヵ月目までの喀痰培養陰性化をGBT単独療法と比較し、アリケイスの有効性を評価すること
対象	18歳以上 (日本では20歳以上) のアミカシン感性 ^{*1)} の難治性 ^{*2)} 肺MAC症患者 336例 (日本人48例を含む)
方法	患者はスクリーニング時の喫煙状態及びGBTによる前治療の状況 (治療中又は治療中止から3ヵ月以上) により層別化され、アリケイス+GBT群とGBT単独群に2:1の割合で無作為に割り付けられた。全患者で前治療と同じGBTを継続し、アリケイス+GBT群ではアリケイス (アミカシンとして590mg) を1日1回、ラミラネブライザシステムを用いて吸入投与した。 <ul style="list-style-type: none"> ● 投与6ヵ月目までに培養陰性化 (3ヵ月連続の培養陰性) を達成し再発^{*3)} が認められなかった陰性化例では、最初に培養陰性を示した時点から12ヵ月間、投与を継続した (最長投与期間16ヵ月)。投与終了後は12ヵ月間の無治療観察期間とした (NTMに対する全ての治療を中止)。 ● 投与6ヵ月目までに培養陰性化を達成しなかった非陰性化例及び投与6ヵ月目までに再発^{*3)} した患者では、8ヵ月目まで投与を継続したのち、8ヵ月目の来院/治療終了時の来院をもって試験を中止し、安全性延長試験 (INS-312試験) への参加資格を付与した。
評価項目	<p>【主要評価項目】 投与6ヵ月目までの喀痰培養陰性化率 (1ヵ月ごとに採取された喀痰培養が3回連続陰性) [検証的な解析項目]</p> <p>【副次評価項目】 培養陰性化までの期間、培養陰性化後12ヵ月の治療期間を通じた培養陰性持続率、治療成功後3ヵ月時点の培養陰性持続率、6分間歩行試験 (6MWT) における歩行距離のベースラインからの変化量 (投与6ヵ月目)、投与6ヵ月時点のセントジョージの呼吸器質問票 (SGRQ) の変化など</p> <p>【探索的評価項目】 培養陰性化/非陰性化別の6分間歩行試験における歩行距離のベースラインからの変化量、6MWTにおける歩行距離のベースラインからの変化量 (投与8ヵ月目及び投与終了後3ヵ月時点) など</p>
解析計画	喀痰培養陰性化率は、喫煙状態及びGBTによる前治療の状況 (治療中又は治療中止から3ヵ月以上) を層別因子としてCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて解析した (有意水準は両側0.05)。培養陰性化までの期間はKaplan-Meier法、log-rank検定、Cox回帰モデルを用いて解析した。ベースラインから投与6ヵ月目及び8ヵ月目までの6MWT歩行距離の変化量を、対応のあるt検定及び欠測値を補完した共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。安全性解析対象集団は、アリケイス+GBT又はGBT単独の治療薬を少なくとも1回投与された患者とした。
試験終了日	2019年4月3日 (最後の患者の最終評価来院時)

※1 : MIC 64 µg/mL以下

※2 : GBTにより6ヵ月以上治療を行っても喀痰培養でMAC陽性を示す場合と定義

※3 : 液体培地での喀痰培養で3回以上連続MAC陽性、又は固体培地での喀痰培養で1回MAC陽性と定義

5) 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相試験 INS-212試験 [承認時評価資料]

6) Griffith DE, et al.: Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(12):1559-69.

【利益相反】本試験はインスメッドからの資金提供等による支援を受けた。

患者背景 (ITT集団)

		アリケイス+GBT群 (n=224)	GBT単独群 (n=112)	全患者 (N=336)
年齢	中央値(範囲)	65.0 (40-87)	66.0 (32-85)	66.0 (32-87)
	18~45歳	7 (3.1)	4 (3.6)	11 (3.3)
	46~64歳	98 (43.8)	48 (42.9)	146 (43.5)
	65歳以上	119 (53.1)	60 (53.6)	179 (53.3)
	75歳以上	33 (14.7)	20 (17.9)	53 (15.8)
	85歳以上	4 (1.8)	1 (0.9)	5 (1.5)
性別	女性	165 (73.7)	68 (60.7)	233 (69.3)
GBTによる治療状態	治療中	201 (89.7)	101 (90.2)	302 (89.9)
	3ヵ月以上無治療	23 (10.3)	11 (9.8)	34 (10.1)
喫煙状態	喫煙者	26 (11.6)	10 (8.9)	36 (10.7)
NTM症罹患期間(年)	中央値(範囲)	4.6 (0.8-32.4)	3.2 (0.8-20.4)	4.0 (0.8-32.4)
ベースライン時の呼吸機能				
%FEV ₁	中央値(範囲)	67.526 (16.84-182.59)	63.157 (12.91-127.37)	66.860 (12.91-182.59)
気管支拡張薬の使用歴	なし	194 (86.6)	90 (80.4)	284 (84.5)
	あり	8 (3.6)	5 (4.5)	13 (3.9)
ベースラインにおけるGBT				
レジメンの薬剤数	0	3 (1.3)	3 (2.7)	6 (1.8)
	1	1 (0.4)	0	1 (0.3)
	2	41 (18.3)	14 (12.5)	55 (16.4)
	3	146 (65.2)	84 (75.0)	230 (68.5)
	4以上	33 (14.7)	11 (9.8)	44 (13.1)
薬剤クラス	エタンプトール	183 (81.7)	85 (75.9)	268 (79.8)
	マクロライド	206 (92.0)	101 (90.2)	307 (91.4)
	リファマイシン	190 (84.8)	94 (83.9)	284 (84.5)
	その他	67 (29.9)	39 (34.8)	106 (31.5)
薬剤の組み合わせ	EB/ML/RFM/その他	29 (12.9)	8 (7.1)	37 (11.0)
	EB/ML/RFM	122 (54.5)	61 (54.5)	183 (54.5)
	EB/ML/その他	6 (2.7)	6 (5.4)	12 (3.6)
	EB/ML	13 (5.8)	3 (2.7)	16 (4.8)
	EB/RFM/その他	7 (3.1)	6 (5.4)	13 (3.9)
	EB/RFM	5 (2.2)	1 (0.9)	6 (1.8)
	EB/その他	1 (0.4)	0	1 (0.3)
	ML/RFM/その他	13 (5.8)	12 (10.7)	25 (7.4)
	ML/RFM	13 (5.8)	5 (4.5)	18 (5.4)
	ML/その他	9 (4.0)	6 (5.4)	15 (4.5)
	RFM/その他	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
その他	1 (0.4)	0	1 (0.3)	
クラリスロマイシン耐性MAC*		51 (22.9)	22 (19.6)	73 (21.8)

*: MIC 32 µg/mL以上

EB: エタンプトール、ML: マクロライド、RFM: リファマイシン

n(%)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献
の氏名又は名称及び住所
製造販売業者

患者背景(日本人集団)

		アライケイス+GBT群 (n=34)	GBT単独群 (n=14)	全患者 (N=48)
年齢	中央値(範囲)	65.5(49-84)	65.0(49-78)	65.5(49-84)
	18~45歳	0	0	0
	46~64歳	16(47.1)	7(50.0)	23(47.9)
	65歳以上	18(52.9)	7(50.0)	25(52.1)
	75歳以上	5(14.7)	2(14.3)	7(14.6)
	85歳以上	0	0	0
性別	女性	29(85.3)	12(85.7)	41(85.4)
GBTによる 治療状態	治療中	34(100)	14(100)	48(100)
	3ヵ月以上無治療	0	0	0
喫煙状態	喫煙者	1(2.9)	0	1(2.1)
NTM症罹患期間 (年)	中央値(範囲)	8.9(1.0-25.8)	9.2(1.6-20.4)	9.2(1.0-25.8)
ベースライン時の呼吸機能				
%FEV ₁	中央値(範囲)	90.978 (41.41-141.89)	89.260 (54.31-115.17)	89.998 (41.41-141.89)
気管支拡張薬の 使用歴	なし	34(100)	14(100)	48(100)
	あり	0	0	0
ベースラインにおけるGBT				
レジメンの薬剤数	2	5(14.7)	1(7.1)	6(12.5)
	3	20(58.8)	13(92.9)	33(68.8)
	4以上	9(26.5)	0	9(18.8)
薬剤クラス	エタンブトール	28(82.4)	11(78.6)	39(81.3)
	マクロライド	33(97.1)	14(100)	47(97.9)
	リファマイシン	28(82.4)	13(92.9)	41(85.4)
	その他	17(50.0)	3(21.4)	20(41.7)
薬剤の組み合わせ	EB/ML/RFM/その他	9(26.5)	0	9(18.8)
	EB/ML/RFM	13(38.2)	10(71.4)	23(47.9)
	EB/ML/その他	1(2.9)	1(7.1)	2(4.2)
	EB/ML	4(11.8)	0	4(8.3)
	EB/RFM/その他	1(2.9)	0	1(2.1)
	ML/RFM/その他	5(14.7)	2(14.3)	7(14.6)
	ML/RFM	0	1(7.1)	1(2.1)
ML/その他	1(2.9)	0	1(2.1)	

EB: エタンブトール, ML: マクロライド, RFM: リファマイシン

n(%)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

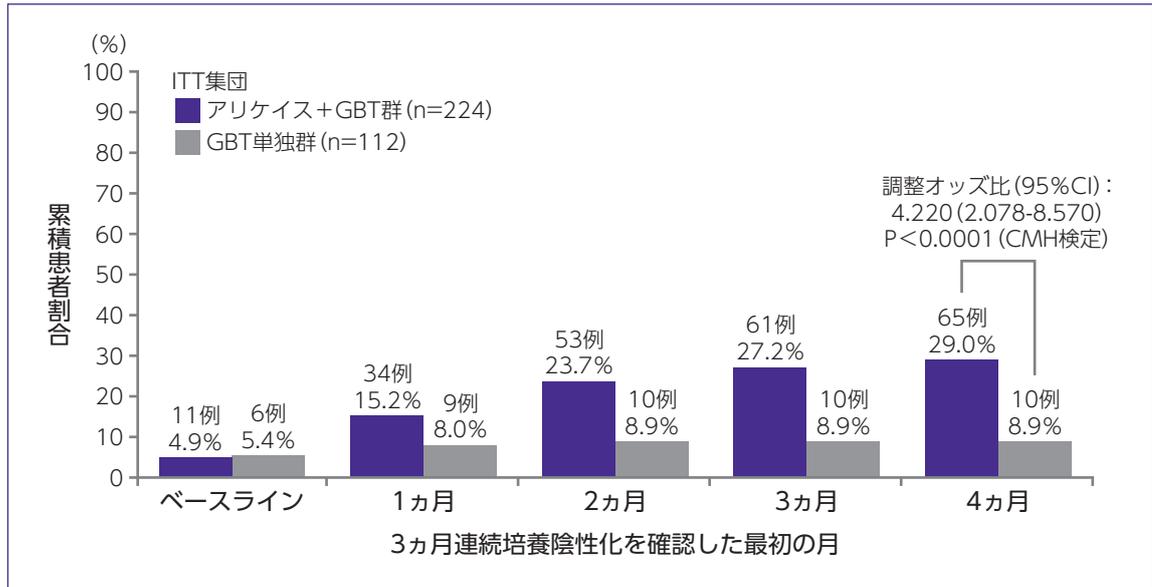
主要文献 製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

有効性

【主要評価項目】 投与6ヵ月目までの喀痰培養陰性化率

検証的な解析結果

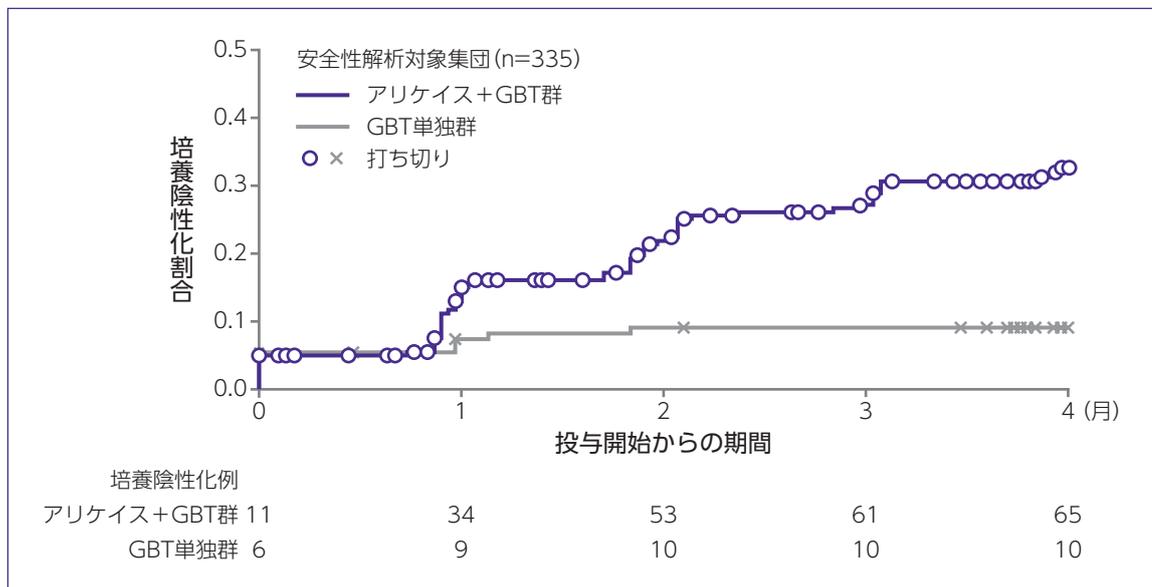
投与6ヵ月目までの喀痰培養陰性化率は、アリケイス+GBT群で29.0% (224例中65例)、GBT単独群で8.9% (112例中10例) であり、アリケイス+GBT群のGBT単独群に対する優越性が検証された [調整オッズ比 (95%CI) : 4.220 (2.078-8.570)、 $P < 0.0001$ 、CMH検定]。リスク差は20.1%であった。



オッズ比及びP値は喫煙状態及び前治療の状況で層別化したCMH検定を用いて算出した。3ヵ月連続の培養陰性を培養陰性化と定義したため、6ヵ月目に陰性化を達成した患者は、投与4ヵ月目に最初の培養陰性結果が確認されたことになる。

【副次評価項目】 培養陰性化までの期間

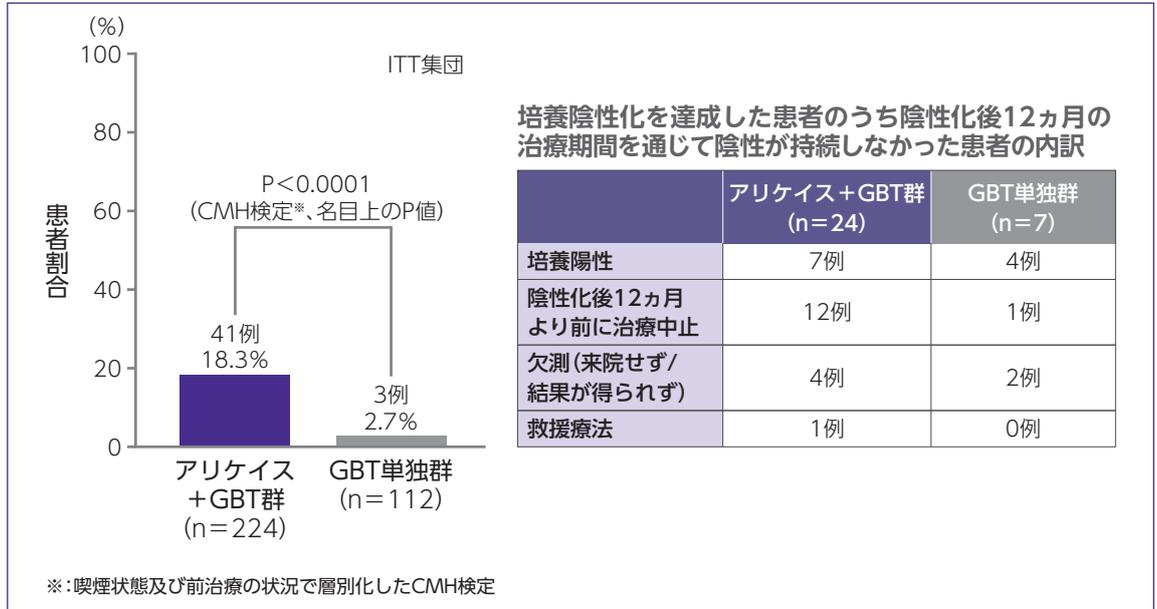
ITT集団において、投与6ヵ月時点における培養陰性化までの期間中央値は、推定できなかった。アリケイス+GBT群のGBT単独群に対するハザード比は3.92 (95%CI : 2.01-7.63) であった (Cox比例ハザードモデル)。



開発の経緯
特徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項
取扱上の注意
包装/関連情報
主要文献 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

【副次評価項目】 培養陰性化後12ヵ月の治療期間を通じた培養陰性持続率

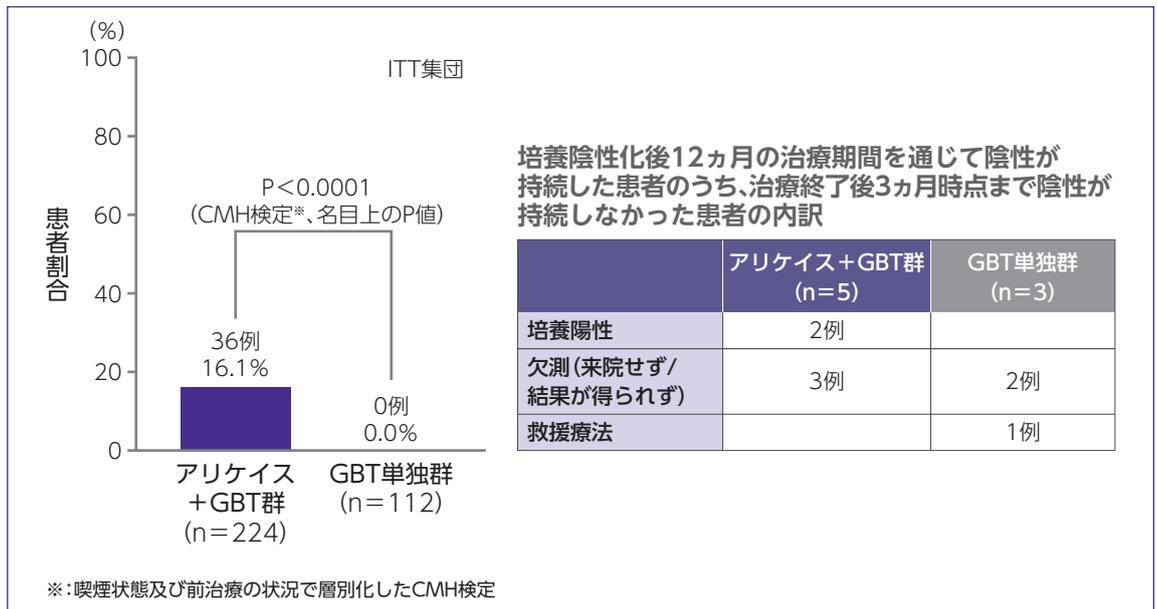
培養陰性化(3ヵ月連続陰性)を確認した最初の月から少なくとも12ヵ月間の治療を完了し、陰性化後の治療期間を通じて培養陰性が持続した患者の割合は、アリケイス+GBT群で18.3%(224例中41例)、GBT単独群で2.7%(112例中3例)であった。



培養陰性の持続: 投与6ヵ月目までに培養陰性化(3ヵ月連続培養陰性)し、かつ陰性化を確認した最初の月から12ヵ月目までの治療期間及び12ヵ月時点で、固体培地で1回以上培養陽性、又は液体培地で2ヵ月超連続の培養陽性が認められなかった場合と定義。死亡、来院なし、培養検査結果の欠測(喀痰を誘発できなかった場合を除く)は陽性とみなした。非持続例には、培養陰性化後、少なくとも12ヵ月の治療を完了しなかった患者を含む。

【副次評価項目】 治療成功後3ヵ月時点の培養陰性持続率

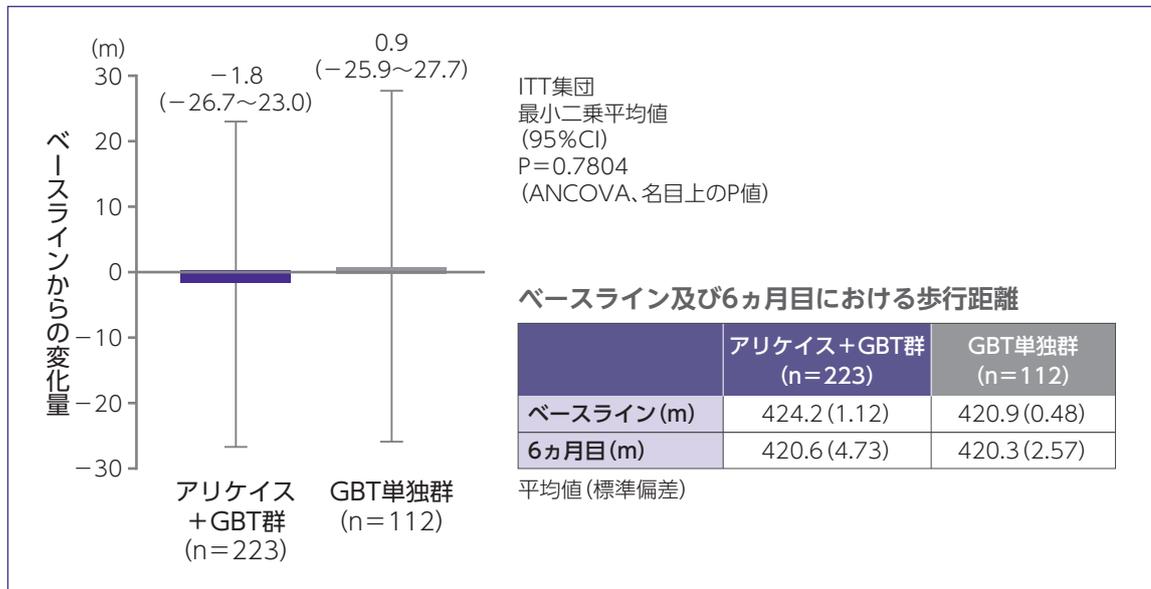
培養陰性化した最初の月から12ヵ月間の治療を完了し、全てのNTM治療を終了した3ヵ月時点まで陰性が持続した患者の割合は、アリケイス+GBT群で16.1%(224例中36例)であり、投与6ヵ月目までに培養陰性化した患者(65例)の55.4%に相当した。GBT単独群では治療終了後3ヵ月時点まで培養陰性が持続した患者は認められなかった。



培養陰性の持続: 投与6ヵ月目までに培養陰性化(3ヵ月連続培養陰性)し、かつ治療終了後3ヵ月の追跡調査時までの期間及び追跡調査時点で、固体培地で1回以上培養陽性、又は液体培地で2ヵ月超連続の培養陽性が認められなかった場合と定義。死亡、来院なし、培養検査結果の欠測(喀痰を誘発できなかった場合を除く)は陽性とみなした。非持続例には、3ヵ月連続の培養陰性を達成しなかった患者及び培養陰性化後12ヵ月目まで陰性が持続しなかった患者を含む。

【副次評価項目】 6分間歩行試験における歩行距離のベースラインからの変化量

6分間歩行試験 (6MWT) における歩行距離のベースラインから投与6ヵ月目までの変化量は、両群間に有意な差は認められなかった。



無作為割付の層別因子 (喫煙状態及び前治療の状況) と治療を固定効果、ベースラインにおける歩行距離を共変量として、補完データを用いたANCOVAを行った。ベースラインにおけるnは、ベースラインスコア及び少なくとも1回のベースライン後スコアが得られた患者数。6ヵ月目におけるnは、ベースラインスコア及び6ヵ月目におけるスコアが得られた患者数。

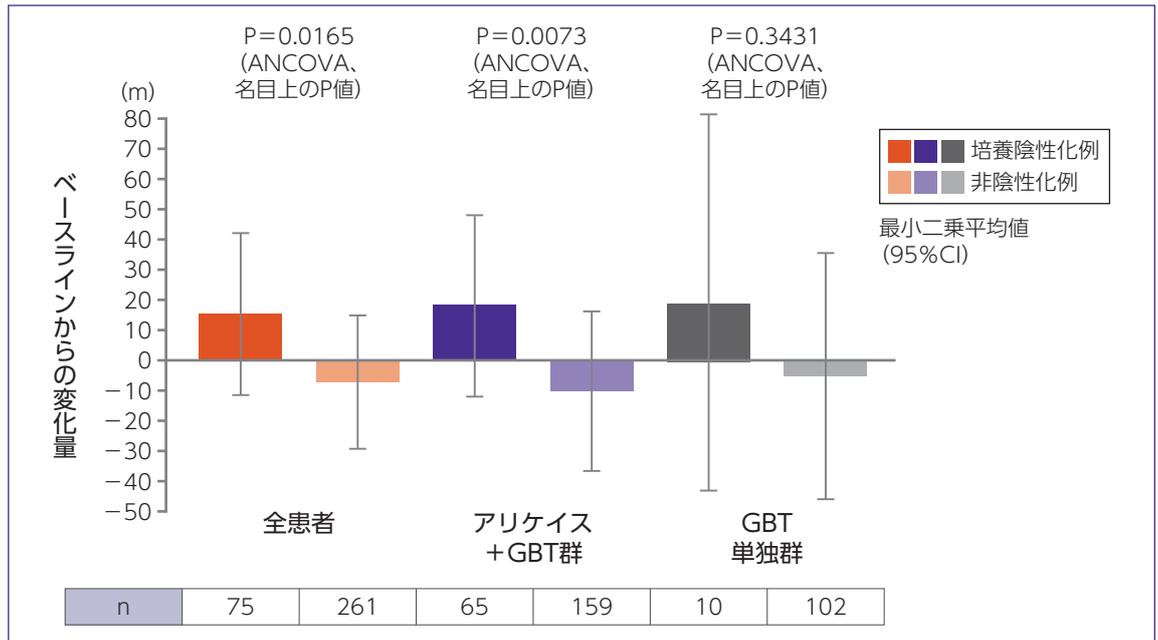
【副次評価項目】 投与6ヵ月時点のセントジョージの呼吸器質問票 (SGRQ) の変化

SGRQのベースラインから投与6ヵ月目までの変化は、アライケイス+GBT群に比べGBT単独群のほうが大きかったものの、両群間の差は、他の呼吸器疾患で確立されている臨床的に意味のある最小重要差4には達しなかった [LS平均差 (標準誤差) : 3.156 (1.5635)、95%CI : 0.077-6.234、P=0.0446 (名目上のP値)、ベースラインにおけるSGRQを共変量としたMMRM]。

【探索的評価項目】

培養陰性化/非陰性化別の6分間歩行試験における歩行距離のベースラインからの変化量

6分間歩行試験における歩行距離のベースラインから6ヵ月目までの変化量を、培養陰性化例と非陰性化例に分けて解析した。アリケイス+GBT群では、陰性化例の歩行距離はベースラインから18.06m延長したのに対し、非陰性化例の歩行距離は10.48m短縮しており、28.54mの差が認められた(いずれも最小二乗平均値)。



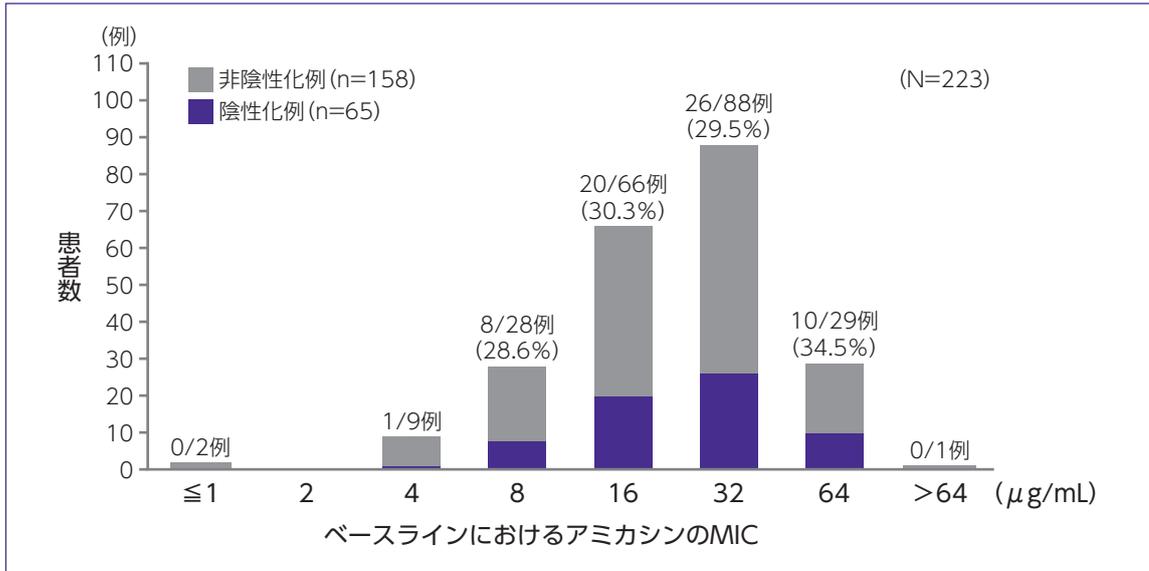
培養陰性化状態、無作為割付の層別因子(喫煙状態及び前治療の状況)と治療を固定効果、ベースラインにおける歩行距離を共変量として、補完データを用いたANCOVAを行った。

アミカシン感受性

1. アミカシン感受性と培養陰性化

培養陰性化率は、ベースラインにおけるアミカシンのMIC (最小発育阻止濃度) が8~64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったMACの間で28.6~34.5%の変動が認められた。

アリケイス+GBT群におけるMACに対するアミカシンのMIC別の培養陰性化率



治療成績及びベースライン/スクリーニング期におけるアミカシンのMICのデータを有する患者を対象に解析。

※: (%)は、アミカシンの各MIC値における、培養陰性化を達成した患者の割合のパーセント表示を示す。

% = 100 [該当するMIC値における陰性化例数 (n) / 該当するMIC値の被験者数 (n_1)]

2. MACに対するアミカシンのMIC値

64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えるアミカシンMICを発現するMAC分離株が認められた患者の割合は、アリケイス+GBT群で10.3% (224例中23例)、GBT単独群で2.7% (112例中3例)であった。

曝露状況

1. アリケイスの投与期間

	安全性解析対象集団	日本人安全性解析対象集団
	アリケイス+GBT群 (n=223)	アリケイス+GBT群 (n=34)
ベースラインから投与6ヵ月目まで(月)	6.0(0-6)	6.0(0-6)
ベースラインから治療終了まで(月)*	7.8(0-16)	7.8(0-16)

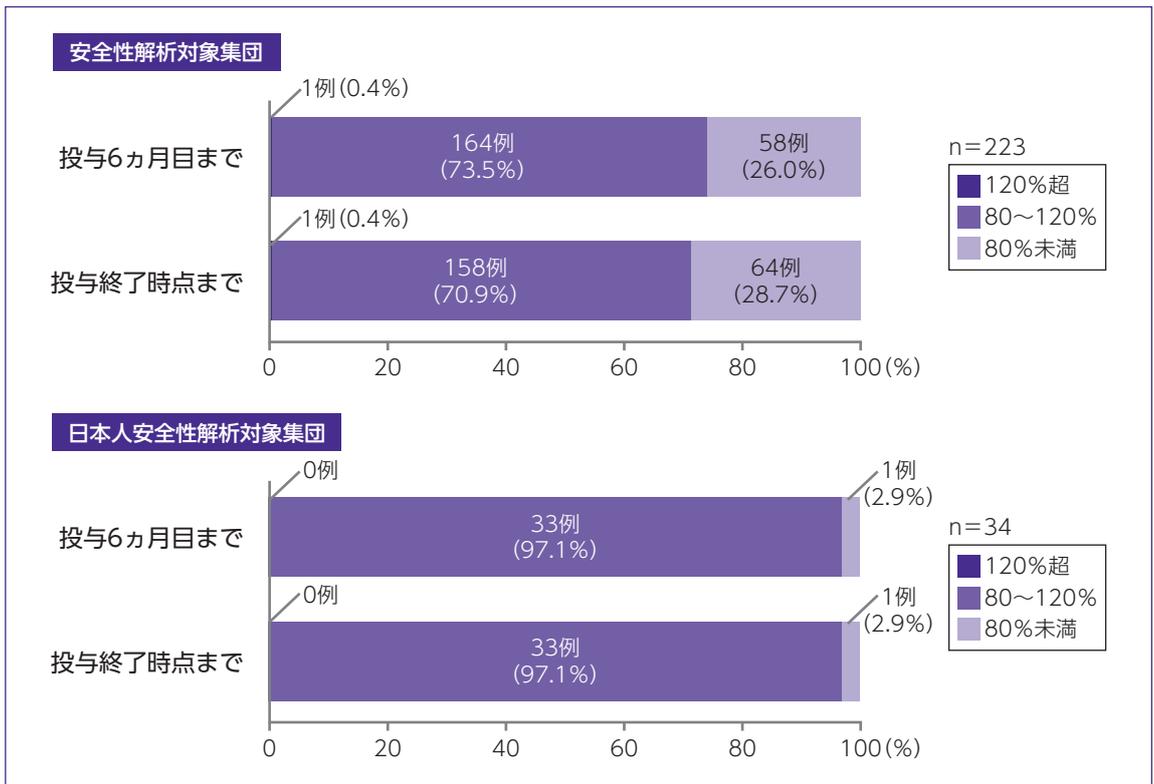
中央値(範囲)

*: ベースラインから治療終了までの投与期間には、投与6ヵ月目までに培養陰性化せず、試験デザインに従って8ヵ月目で治験を終了した患者を含む。

2. アリケイスのアドヒアランス

安全性解析対象集団でアリケイスの投与を受けた患者の70.9% (223例中158例)、日本人患者では97.1% (34例中33例)が、投与終了までの期間に使用予定のバイアルの80~120%を使用していた。

アリケイスのアドヒアランス(使用予定のバイアルに対する使用されたバイアルの割合*)



*: プロトコルで許容された投与中断は考慮していない。

Insmed Incorporated. Data on File. 2019.

安全性(有害事象の発現状況)

アリケイス+GBT群の219例(98.2%)、GBT単独群の102例(91.1%)に有害事象が発現した。アリケイス+GBT群の主な有害事象として、発声障害、咳嗽、呼吸困難、咯血、疲労、下痢、悪心などが報告された。有害事象の詳細を下表に示す。

	アリケイス+GBT群		GBT単独群	
安全性解析対象集団 症例数	223		112	
有害事象	219(98.2)		102(91.1)	
主な事象 (いずれかの群で10%以上に発現)	発声障害	104(46.6)	発声障害	2(1.8)
	咳嗽	85(38.1)	咳嗽	17(15.2)
	呼吸困難	48(21.5)	呼吸困難	10(8.9)
	咯血	41(18.4)	咯血	16(14.3)
	疲労	36(16.1)	疲労	8(7.1)
	下痢	29(13.0)	下痢	5(4.5)
	悪心	25(11.2)	悪心	4(3.6)
	口腔咽頭痛	24(10.8)	口腔咽頭痛	2(1.8)
重篤な有害事象	45(20.2)		23(20.5)	
主な事象 (いずれかの群で1%以上に発現)	肺炎	8(3.6)	肺炎	2(1.8)
	慢性閉塞性肺疾患	7(3.1)	慢性閉塞性肺疾患	3(2.7)
	咯血	6(2.7)	咯血	5(4.5)
	感染による気管支拡張症の増悪	5(2.2)	感染による気管支拡張症の増悪	3(2.7)
	呼吸困難	3(1.3)	呼吸困難	0
	気胸	3(1.3)	気胸	1(0.9)
	呼吸不全	2(0.9)	呼吸不全	2(1.8)
	肺空洞形成	0	肺空洞形成	2(1.8)
	急性心筋梗塞	0	急性心筋梗塞	2(1.8)

MedDRA/J Ver.19.1 (投与中止に至った有害事象はMedDRA Ver.22.0)

n(%)

臨床成績

	アリケイス+GBT群		GBT単独群		
開発の経緯	投与中止に至った有害事象				
特徴	アリケイスの投与中止	42(18.8)			
	主な事象 (2例以上に発現)	呼吸困難	7(3.1)		
		発声障害	5(2.2)		
		アレルギー性胞隔炎	2(0.9)		
		慢性閉塞性肺疾患	2(0.9)		
		咳嗽	2(0.9)		
		喀血	2(0.9)		
		聴力低下	2(0.9)		
		感染による気管支拡張症の増悪	2(0.9)		
製品情報	GBTの投与中止	10(4.5)		2(1.8)	
臨床成績		下痢	2(0.9)	下痢	0
		悪心	2(0.9)	悪心	0
		嘔吐	1(0.4)	嘔吐	0
		難聴	1(0.4)	難聴	0
		感音性難聴	1(0.4)	感音性難聴	0
		肝酵素上昇	1(0.4)	肝酵素上昇	0
		体重減少	1(0.4)	体重減少	0
		発声障害	1(0.4)	発声障害	0
		肺空洞形成	1(0.4)	肺空洞形成	0
		肺浸潤	0	肺浸潤	1(0.9)
		呼吸不全	0	呼吸不全	1(0.9)
		紅斑	1(0.4)	紅斑	0
		そう痒症	1(0.4)	そう痒症	0
		視力低下	1(0.4)	視力低下	0
		食欲減退	1(0.4)	食欲減退	0
		関節痛	1(0.4)	関節痛	0
		ほてり	1(0.4)	ほてり	0
薬物動態	死亡に至った有害事象	6(2.7)		8(7.1)	
	内訳	呼吸不全	2例	呼吸不全	2例
		慢性閉塞性肺疾患	1例	間質性肺疾患	1例
		肺塞栓症	1例	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1例
		肺感染	1例*	肺炎	1例
		悪液質	1例	悪液質	1例
				心原性ショック	1例
			高炭酸ガス血性昏睡	1例	
	薬効薬理	MedDRA/J Ver.19.1(投与中止に至った有害事象はMedDRA Ver.22.0)			
		※：治験担当医師によって、本剤との関連ありと判断された。			
安全性薬理試験 及び毒性試験	n(%)				
有効成分に関する 理化学的知見					
製剤学的事項					

MedDRA/J Ver.19.1(投与中止に至った有害事象はMedDRA Ver.22.0)

n(%)

※：治験担当医師によって、本剤との関連ありと判断された。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献
の氏名又は名称及び住所
製造販売業者

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

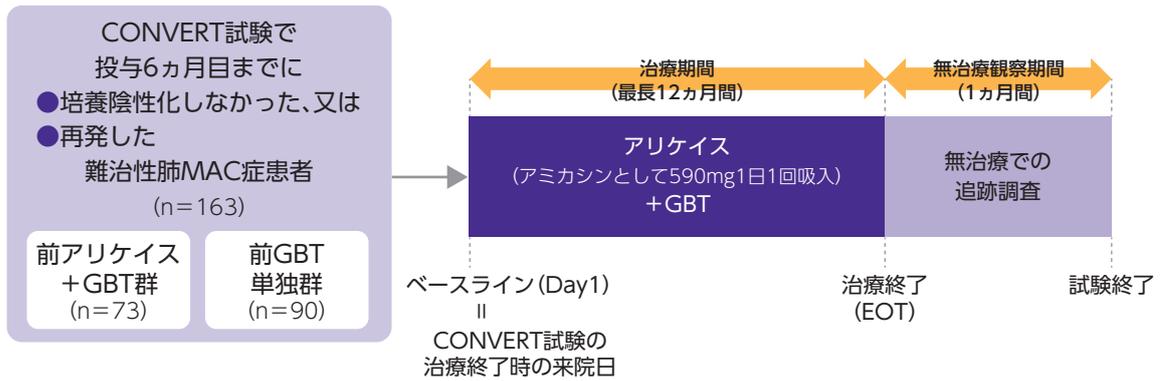
製剤学的事項

取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献／製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

2 国際共同第Ⅲ相試験 INS-312試験⁷⁾ (安全性延長試験)

試験概要



GBT : guideline-based therapy (ガイドラインに基づく多剤併用療法)

試験デザイン	国際共同第Ⅲ相オープンラベル安全性延長試験
目的	標準的なGBTに難治性 ^{*1} の肺MAC症でCONVERT試験の治療に失敗した患者における、最長12ヵ月間のアリケイス投与の長期安全性と忍容性を評価すること
対象	CONVERT試験で投与6ヵ月目までに培養陰性化しなかった、又は再発 ^{*2} した難治性肺MAC症患者 163例 (日本人30例を含む)
方法	患者は、CONVERT試験でGBT及びアリケイスの投与を受けた前アリケイス+GBT群と、GBTのみの投与を受けた前GBT単独群に分けられた。CONVERT試験の治療終了時の来院日をDay1 (ベースライン)とし、全患者でCONVERT試験中と同じGBTの投与を継続し、アリケイス (アミカシンとして590mg)を1日1回最長12ヵ月間、ラミラネブライザシステムを用いて吸入投与した。
評価項目	【主要評価項目】 長期安全性及び忍容性 【副次評価項目】 投与6ヵ月目及び12ヵ月目/治療終了時点までの喀痰培養陰性化率、培養陰性化までの期間、6分間歩行試験 (6MWT)における歩行距離のベースラインからの変化量など
解析計画	安全性解析対象集団はアリケイスを少なくとも1回投与された患者とし、有効性に関する評価項目も安全性解析対象集団を対象として解析した。喀痰培養陰性化率は全患者及びCONVERT試験での治療群別に算出し、培養陰性化までの期間はCONVERT試験での治療群別にKaplan-Meier法を用いて評価した。6MWT、SGRQスコア、SGRQ-Part IIスコア、EQ-5D-3Lスコアの変化量は全評価来院時について算出した。
試験終了日	2018年10月17日 (最後の患者の最終評価来院時)

*1 : GBTにより6ヵ月以上治療を行っても喀痰培養でMAC陽性を示す場合と定義

*2 : 液体培地での喀痰培養で3回以上連続MAC陽性、又は固体培地での喀痰培養で1回MAC陽性と定義

患者背景 (ITT集団)

		前アリケイス+GBT群 (n=73)	前GBT単独群 (n=90)	全患者 (N=163)
年齢	中央値(範囲)	64.0(41-86)	67.0(33-83)	65.0(33-86)
性別	女性	51(69.9)	54(60.0)	105(64.4)
喫煙状態	喫煙者	9(12.3)	8(8.9)	17(10.4)
NTM症罹患期間(年)	中央値(範囲)	5.4(0.8-33.2)	3.7(0.8-19.6)	4.6(0.8-33.2)
ベースライン時にいずれかの群において10%以上に認められた呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
気管支拡張症		51(69.9)	65(72.2)	116(71.2)
慢性閉塞性肺疾患		15(20.5)	27(30.0)	42(25.8)
咳嗽		26(35.6)	16(17.8)	42(25.8)
肺空洞形成		17(23.3)	16(17.8)	33(20.2)
呼吸困難		9(12.3)	13(14.4)	22(13.5)
喘息		5(6.8)	10(11.1)	15(9.2)
咯血		9(12.3)	6(6.7)	15(9.2)
肺腫瘍		5(6.8)	9(10.0)	14(8.6)
発声障害		13(17.8)	0	13(8.0)
肺気腫		4(5.5)	9(10.0)	13(8.0)

n(%)

患者背景 (日本人集団)

		前アリケイス+GBT群 (n=17)	前GBT単独群 (n=13)	全患者 (N=30)
年齢	中央値(範囲)	67.0(51-85)	65.0(49-76)	65.5(49-85)
性別	女性	12(70.6)	11(84.6)	23(76.7)
喫煙状態	喫煙者	1(5.9)	0	1(3.3)
NTM症罹患期間(年)	中央値(範囲)	7.4(1.8-18.8)	9.5(2.4-19.6)	8.4(1.8-19.6)
ベースライン時にいずれかの群において10%以上に認められた呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
気管支拡張症		12(70.6)	12(92.3)	24(80.0)
肺空洞形成		10(58.8)	8(61.5)	18(60.0)
咳嗽		3(17.6)	1(7.7)	4(13.3)
アレルギー性鼻炎		1(5.9)	3(23.1)	4(13.3)
発声障害		3(17.6)	0	3(10.0)

n(%)

曝露状況

アリケイスの投与期間

	安全性解析対象集団		日本人安全性解析対象集団	
	前アリケイス+GBT群 (n=73)	前GBT単独群 (n=90)	前アリケイス+GBT群 (n=17)	前GBT単独群 (n=13)
ベースラインから投与12ヵ月目/治療終了まで(月)	11.6(0-13)	11.6(0-13)	11.6(3-12)	11.6(0-12)

中央値(範囲)

【主要評価項目】

安全性(有害事象の発現状況)

前アリケイス+GBT群の68例(93.2%)、前GBT単独群の90例(100%)に有害事象が発現した。有害事象の詳細を下表に示す。

	前アリケイス+GBT群		前GBT単独群	
安全性解析対象集団症例数	73		90	
有害事象	68(93.2)		90(100)	
主な事象 (いずれかの群で 10%以上に発現)	咯血	11(15.1)	咯血	11(12.2)
	鼻咽頭炎	10(13.7)	鼻咽頭炎	7(7.8)
	咳嗽	9(12.3)	咳嗽	32(35.6)
	呼吸困難	9(12.3)	呼吸困難	16(17.8)
	感染による気管支拡張症の増悪	7(9.6)	感染による気管支拡張症の増悪	11(12.2)
	発声障害	5(6.8)	発声障害	39(43.3)
	悪心	5(6.8)	悪心	9(10.0)
	下痢	4(5.5)	下痢	9(10.0)
疲労	3(4.1)	疲労	13(14.4)	
重篤な有害事象	20(27.4)		32(35.6)	
主な事象 (いずれかの群で 2%以上に発現)	肺炎	3(4.1)	肺炎	4(4.4)
	マイコバクテリウム・アビウム コンプレックス感染	2(2.7)	マイコバクテリウム・アビウム コンプレックス感染	5(5.6)
	慢性閉塞性肺疾患	2(2.7)	慢性閉塞性肺疾患	4(4.4)
	股関節部骨折	2(2.7)	股関節部骨折	0
	感染による気管支拡張症の増悪	1(1.4)	感染による気管支拡張症の増悪	3(3.3)
	咯血	1(1.4)	咯血	2(2.2)
	気胸	0	気胸	2(2.2)
	肺塞栓症	0	肺塞栓症	2(2.2)
呼吸不全	0	呼吸不全	2(2.2)	

MedDRA/J Ver.19.1(投与中止に至った有害事象はMedDRA Ver.22.0)

n(%)

国際共同第Ⅲ相試験 INS-312試験(安全性延長試験)

	前アリケイス+GBT群		前GBT単独群	
投与中止に至った有害事象				
アリケイスの投与中止	6(8.2)		22(24.4)	
主な事象 (2例以上に発現)	アレルギー性胞隔炎	2(2.7)	気管支痙攣	2(2.2)
			発声障害	2(2.2)
			呼吸困難	2(2.2)
GBTの投与中止	4(5.5)		8(8.9)	
	聴力低下	0	聴力低下	1(1.1)
	耳鳴	0	耳鳴	1(1.1)
	下痢	0	下痢	1(1.1)
	胃炎	0	胃炎	1(1.1)
	悪心	1(1.4)	悪心	0
	QT延長	0	QT延長	1(1.1)
	体重減少	0	体重減少	1(1.1)
	錯感覚	0	錯感覚	1(1.1)
	視野欠損	1(1.4)	視野欠損	0
	発声障害	0	発声障害	1(1.1)
	下気道うっ血	1(1.4)	下気道うっ血	0
	肺高血圧症	0	肺高血圧症	1(1.1)
	霧視	0	霧視	1(1.1)
	下気道感染	1(1.4)	下気道感染	0
	食欲減退	0	食欲減退	1(1.1)
死亡に至った有害事象	2(2.7)		4(4.4)	
内訳	慢性閉塞性肺疾患	1例	慢性閉塞性肺疾患	1例
	下気道感染	1例	急性呼吸不全	1例
			気胸	1例
			肺線維症	1例

MedDRA/J Ver.19.1 (投与中止に至った有害事象はMedDRA Ver.22.0)

n(%)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

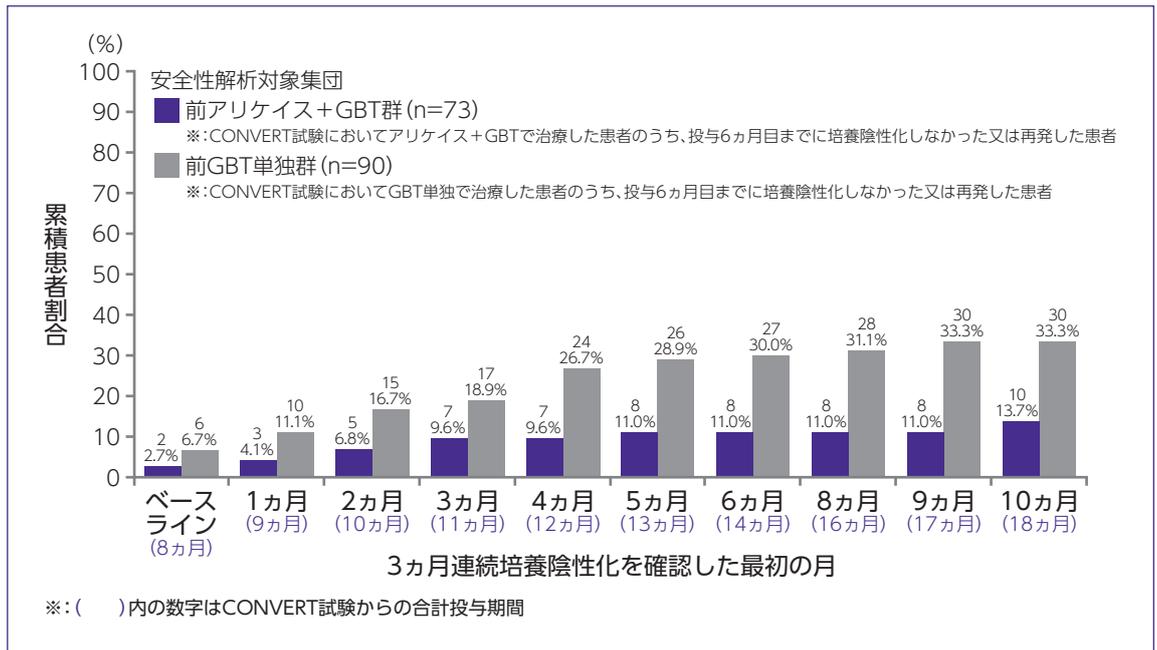
主要文献/製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

有効性

【副次評価項目】投与6ヵ月目及び12ヵ月目までの喀痰培養陰性化率

CONVERT試験でアリケイスの投与を受けた前アリケイス+GBT群では、本試験における投与6ヵ月目まで(前試験と合わせて14ヵ月目)の培養陰性化率は9.6%(73例中7例)、12ヵ月目まで(前試験と合わせて20ヵ月目)の陰性化率は13.7%(73例中10例)であった。

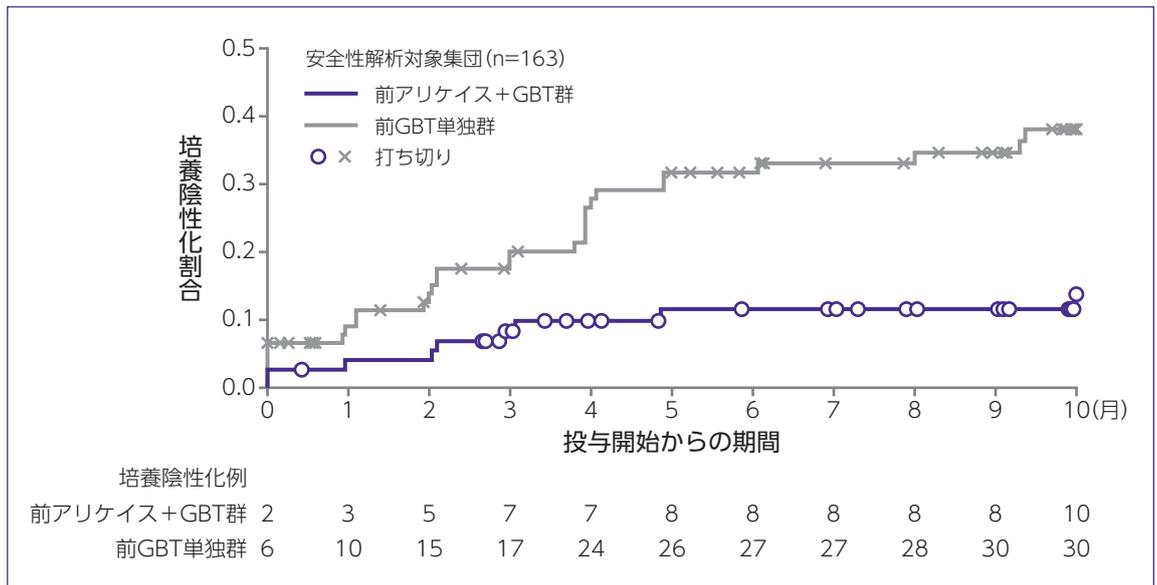
前試験でGBTのみの投与を受けた前GBT単独群では、本試験の投与6ヵ月目までの陰性化率は26.7%(90例中24例)、投与12ヵ月目までの陰性化率は33.3%(90例中30例)であった。



3ヵ月連続の培養陰性を培養陰性化と定義したため、12ヵ月目に陰性化を達成した患者は、投与10ヵ月目に最初の培養陰性結果が確認されたことになる。

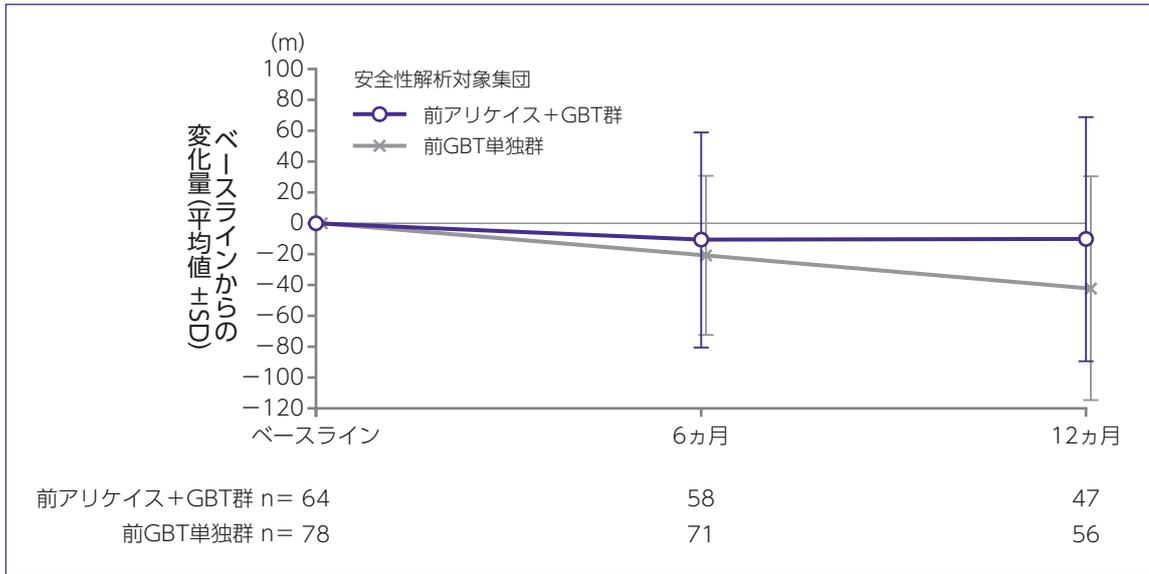
【副次評価項目】培養陰性化までの期間

投与12ヵ月目までの培養陰性化までの期間中央値は、推定できなかった。



【副次評価項目】 6分間歩行試験における歩行距離のベースラインからの変化量

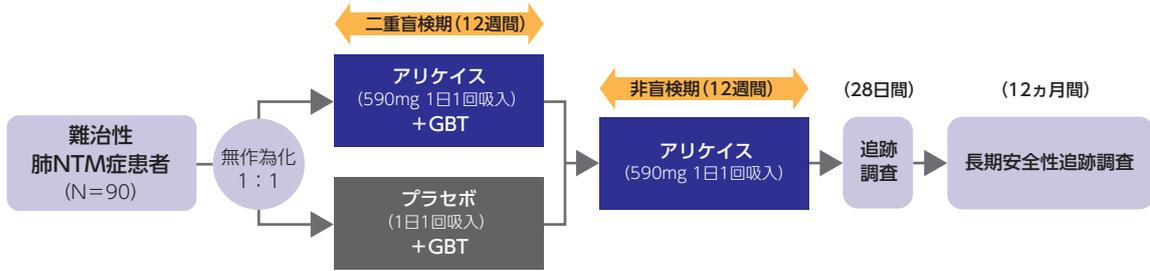
投与6ヵ月目における6分間歩行試験の歩行距離は、両群ともベースラインより短縮していた。投与12ヵ月目では被験者のデータが少なく(治験中止及び欠測データのため)、前アリケイス+GBT群では投与6ヵ月目から投与12ヵ月目までの間に歩行距離の減少は認められなかった。



3 海外第Ⅱ相試験 TR02-112試験⁸⁾ (海外データ)

本試験には、一部、承認外の症例 (*M. abscessus*による肺NTM症)が含まれます。アリケイスの承認時には、これらの症例を含む臨床成績が評価されました。

試験概要



GBT : guideline-based therapy (ガイドラインに基づく多剤併用療法)

試験デザイン	海外第Ⅱ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験、及び非盲検長期安全性試験
目的	難治性 ^{*1} 肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症の患者を対象に、アリケイスの安全性、忍容性及び有効性を評価すること
対象	18～85歳の <i>M. abscessus</i> 及び/又はMAC陽性の難治性肺NTM症患者 二重盲検期：90例、非盲検期：78例
方法	本試験はGBTにアリケイスを追加投与しプラセボと比較する二重盲検期と、その後にアリケイスを単剤投与する非盲検期から成る。患者はベースライン時の嚢胞性線維症 (CF) の有無及び感染優占種 (<i>M. abscessus</i> 又はMAC) により層別化され、アリケイス群とプラセボ群に1:1の割合で無作為に割り付けられた。二重盲検期では、GBTに加えアリケイス590mg又はプラセボ (空リポソーム) を1日1回、84日間 (12週間)、ラミラネブライザシステムを用いて吸入投与した。二重盲検期終了時に非盲検期での投与に同意が得られた患者には、アリケイス590mgを1日1回、84日間、吸入投与した。投与終了後28日目に追跡調査のために評価来院し、同意が得られた患者ではさらに12ヵ月間の長期安全性追跡調査が行われた。
評価項目	【主要評価項目】 投与84日目におけるマイコバクテリア培養半定量スケール (SQS) のベースラインからの変化 【主な副次評価項目】 投与84日目に培養陰性を示した患者の割合、二重盲検期における培養陰性化までの期間、投与84日目におけるSQSの3段階 (1) 改善、2) 変化なし、3) 悪化又は死亡) 応答、投与84日目におけるRSSQスコアのベースラインからの変化、投与84日目におけるGRHのベースラインからの変化、二重盲検期における救援療法までの時間
解析計画	試験薬を少なくとも1回投与された患者をmodified intent to treat (miTT) 集団 (二重盲検期89例、非盲検期78例) として、有効性の解析を行った。安全性解析対象集団はmiTT集団と同様に定義された。投与84日目におけるSQSのベースラインからの変化量は、無作為割付時の層別因子 (CFの有無及び感染優占種) で調整した層別化Wilcoxon順位和検定を用いて解析した (両側有意水準0.05)。主な副次評価項目は、無作為割付時の層別因子 (CFの有無及び感染優占種) で調整した層別化Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定、Kaplan-Meier推定法、順序ロジスティック回帰モデル、層別化Wilcoxonの順位和検定を用いて解析した。
試験終了日	2015年8月22日 (最後の患者の最終評価来院時)

*1 : GBTにより6ヵ月以上治療を行っても喀痰培養でMAC陽性を示す場合と定義

SQS : Semi-quantitative Mycobacterial Culture Reporting Method RSSQ : the Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire

GRH : Global Rating of Health

アリケイスの効能又は効果

適応菌種 : アミカシンに感性的なマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC)

適応症 : マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) による肺非結核性抗酸菌症

8) 社内資料 : 海外第Ⅱ相試験 TR02-112試験 [承認時評価資料]

患者背景

		アリケイス群 (n=44)	プラセボ群 (n=45)	全患者 (N=89)
年齢	中央値(範囲)	61.5(18-85)	63.0(19-80)	63.0(18-85)
性別	女性	38(86.4)	40(88.9)	78(87.6)
BMI	中央値(範囲)	21.63(16.8-28.7)	21.40(14.6-35.1)	21.51(14.6-35.1)
無作為化時の層別因子				
感染優占種	MAC	29(65.9)	28(62.2)	57(64.0)
	<i>M. abscessus</i>	15(34.1)	17(37.8)	32(36.0)
嚢胞性線維症	あり	8(18.2)	9(20.0)	17(19.1)
	なし	36(81.8)	36(80.0)	72(80.9)
嚢胞性線維症の有無及び感染優占種	MACかつCFあり	2(4.5)	1(2.2)	3(3.4)
	MACかつCFなし	27(61.4)	27(60.0)	54(60.7)
	<i>M. abscessus</i> かつCFあり	6(13.6)	8(17.8)	14(15.7)
	<i>M. abscessus</i> かつCFなし	9(20.5)	9(20.0)	18(20.2)
ベースライン時の呼吸機能				
FEV ₁ (L)	中央値(範囲)	1.530(0.66-3.71)	1.560(0.77-3.17)	1.560(0.66-3.71)
%FEV ₁	中央値(範囲)	61.25(30.2-114.9)	61.00(34.4-101.6)	61.00(30.2-114.9)
	25~50%	14(31.8)	11(24.4)	25(28.1)
	>50~75%	18(40.9)	25(55.6)	43(48.3)
	>75%	12(27.3)	9(20.0)	21(23.6)
主な併用抗菌薬				
マクロライド		44(100.0)	37(82.2)	81(91.0)
エタンブトール		21(47.7)	26(57.8)	47(52.8)
リファマイシン		22(50.0)	20(44.4)	42(47.2)
フルオロキノロン [※]		23(52.3)	18(40.0)	41(46.1)

※：フルオロキノロンの肺NTM症に対する使用は本邦未承認

n(%)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

 安全性薬理試験
及び毒性試験

 有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

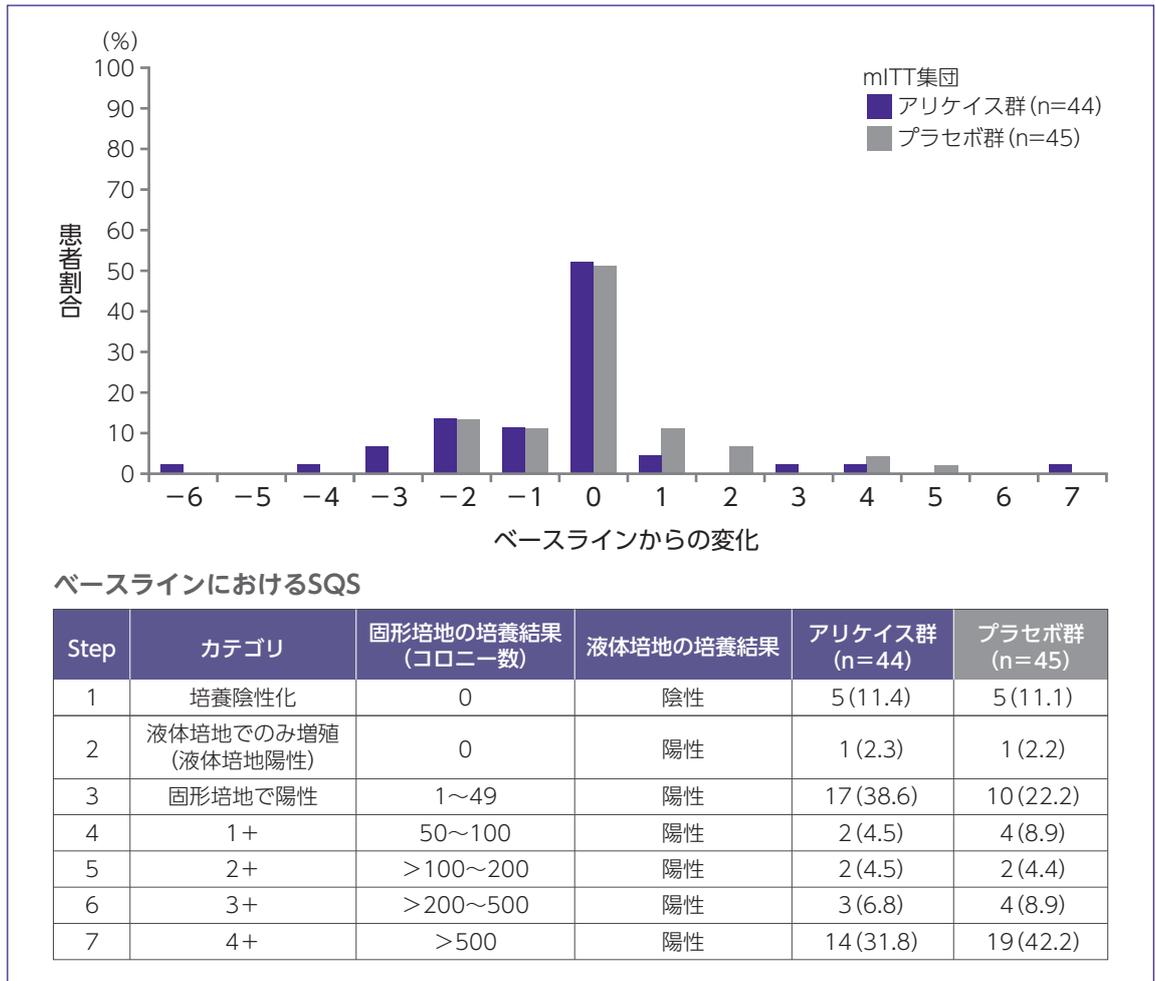
 取扱い上の注意
包装/関連情報

 主要文献/製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

有効性

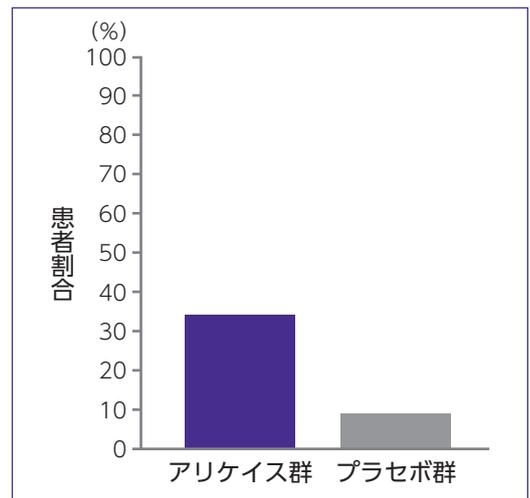
【主要評価項目】 投与84日目におけるマイコバクテリア培養半定量スケール (SQS) のベースラインからの変化

投与84日目におけるSQSのベースラインからの変化は、両群の間に有意な差が認められなかった [P=0.072、名目上のP値、無作為割付時の層別因子 (CFの有無及び感染優占種) で調整した層別化Wilcoxon順位和検定]。



【副次評価項目】 投与84日目に培養陰性を示した患者の割合

投与84日目に培養陰性を示した患者の割合は、アリケイス群で34.1% (41例中14例)、プラセボ群で8.9% (45例中4例) であった [P=0.003、名目上のP値、無作為割付時の層別因子 (CFの有無及び感染優占種) で調整した層別化CMH検定]。



安全性(有害事象の発現状況)

二重盲検期ではアリケイス群の41例(93.2%)、プラセボ群の40例(88.9%)に、また、非盲検期ではアリケイス群の31例(88.6%)、プラセボ群の42例(97.7%)に有害事象が発現した。有害事象の詳細を下表に示す。

	アリケイス群		プラセボ群	
二重盲検期 安全性解析対象集団 症例数	44		45	
有害事象	41 (93.2)		40 (88.9)	
主な事象 (いずれかの群で 10%以上に発現)	発声障害	19 (43.2)	発声障害	4 (8.9)
	感染による気管支拡張症の増悪	17 (38.6)	感染による気管支拡張症の増悪	9 (20.0)
	咳嗽	14 (31.8)	咳嗽	6 (13.3)
	口腔咽頭痛	9 (20.5)	口腔咽頭痛	1 (2.2)
	疲労	7 (15.9)	疲労	4 (8.9)
	喀血	5 (11.4)	喀血	5 (11.1)
	胸部不快感	5 (11.4)	胸部不快感	0
	悪心	5 (11.4)	悪心	4 (8.9)
重篤な有害事象	8 (18.2)		4 (8.9)	
主な事象 (2例以上に発現)	感染による気管支拡張症の増悪	2 (4.5)	肺炎	2 (4.4)
投与中止に至った 有害事象	8 (18.2)*		0 (0.0)	
主な事象 (2例以上に発現)	感染による気管支拡張症の増悪	3 (6.8)		
	呼吸困難	2 (4.5)		
	低カリウム血症	2 (4.5)		
死亡に至った 有害事象	1例		0例	
内訳	肺炎及び急性呼吸窮迫症候群			

※：低カリウム血症により試験薬の投与を中止し、回復した約5週間後に投与を再開した1例を含む。したがって、アリケイス群で有害事象により試験薬の投与を中止した患者は7例(15.9%)であった。

MedDRA Ver.15.0

臨床成績

	アリケイス群		プラセボ群		
開発の経緯	非盲検期 安全性解析対象集団 症例数		35		
	有害事象		43		
特徴	主な事象 (いずれかの群で 10%以上に発現)	感染による気管支拡張症の増悪	9 (25.7)	感染による気管支拡張症の増悪	15 (34.9)
		咯血	5 (14.3)	咯血	5 (11.6)
		嚢胞性線維症における肺感染増悪	4 (11.4)	嚢胞性線維症における肺感染増悪	6 (14.0)
		発声障害	3 (8.6)	発声障害	12 (27.9)
		咳嗽	3 (8.6)	咳嗽	8 (18.6)
		悪心	3 (8.6)	悪心	5 (11.6)
		頭痛	2 (5.7)	頭痛	5 (11.6)
製品情報	重篤な有害事象	5 (14.3)		5 (11.6)	
臨床成績	主な事象 (2例以上に発現)	嚢胞性線維症における肺感染増悪	2 (5.7)	嚢胞性線維症における肺感染増悪	3 (7.0)
	投与中止に至った 有害事象	6 (17.1)		12 (27.9)	
薬物動態		嚢胞性線維症における肺感染増悪	1 (2.9)	嚢胞性線維症における肺感染増悪	3 (7.0)
		気管支炎	0	気管支炎	2 (4.7)
		感染による気管支拡張症の増悪	0	感染による気管支拡張症の増悪	2 (4.7)
		喉頭炎	0	喉頭炎	1 (2.3)
		上気道感染	0	上気道感染	1 (2.3)
		尿路感染	1 (2.9)	尿路感染	0
		前庭神経炎	1 (2.9)	前庭神経炎	0
		咳嗽	1 (2.9)	咳嗽	1 (2.3)
		発声障害	0	発声障害	1 (2.3)
		口腔咽頭痛	0	口腔咽頭痛	1 (2.3)
		肺臓炎	0	肺臓炎	1 (2.3)
		呼吸窮迫	1 (2.9)	呼吸窮迫	0
		末梢性ニューロパチー	0	末梢性ニューロパチー	1 (2.3)
		末梢性感覚ニューロパチー	0	末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.3)
		腹部不快感	1 (2.9)	腹部不快感	0
		努力呼気量減少	0	努力呼気量減少	1 (2.3)
薬効薬理	死亡に至った 有害事象	1例		0例	
	内訳	多臓器不全、腸管虚血及び尿路性敗血症			

MedDRA Ver.15.0

n(%)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

主要文献 製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献／製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

1 喀痰濃度

反復投与時の喀痰中アミカシン濃度(外国人データを含む)

肺MAC症患者に対する本剤1日1回の吸入において、吸入後1～4時間の喀痰濃度は、1、3、6ヵ月でそれぞれ1,720、884、1,300 $\mu\text{g/g}$ で、アミカシン濃度の高い変動を認めた(CV% > 100%)。吸入48～72時間後、アミカシン喀痰濃度は吸入1～4時間後の濃度の約5%に低下した⁹⁾。

来院日及び規定の採痰時間ごとの喀痰中アミカシン濃度 ($\mu\text{g/g}$) (N=59)

来院日 ^a	規定の採痰時間	N	平均値(CV%)
投与前			
1ヵ月	投与前0～1時間	38	20.8(24.7)
3ヵ月	投与前0～1時間	31	17.6(180)
6ヵ月	投与前0～1時間	30	69.7(294)
投与後			
1ヵ月	投与後1～4時間	36	1,720(183)
3ヵ月	投与後1～4時間	30	884(152)
6ヵ月	投与後1～4時間	30	1,300(132)
6ヵ月	投与後72時間	21	44.5(133)

a: 6ヵ月の検体採取は、検体採取前の2日間の投与中断後に実施した。
CV: 変動係数

2 血清濃度

反復投与時の血清中アミカシン濃度

肺MAC症患者(53例、日本人28例を含む)に本剤590mg 1日1回吸入反復投与したときの血清中アミカシン濃度データ(53例、418点)及び尿中アミカシン濃度データ(14例、23点)を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、平均血清AUC₀₋₂₄は20.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (範囲: 4.3～55.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)、平均血清C_{max}は2.27 $\mu\text{g/mL}$ (範囲: 0.48～6.87 $\mu\text{g/mL}$)、平均血清C_{min}は0.16 $\mu\text{g/mL}$ (範囲: 0.02～0.84 $\mu\text{g/mL}$)であり、平均血清消失半減期は5.70時間(範囲: 3.29～14.0)であった⁹⁾。

単回投与時及び定常状態における血清中アミカシン濃度

肺NTM症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(TRO2-112試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(INS-212試験: CONVERT試験)において、C_{max}とAUC₀₋₂₄は、投与1日目と定常状態で同様であった。このことは、アミカシンの血清中での蓄積はほとんど又は全くないことを示しており、本剤590mgを1日1回吸入投与することにより、全身曝露量は最小限に抑えられることを示していた。したがって、血清曝露量は本剤の効果とは関係がなかった¹⁰⁾。

3 血清中曝露量と喀痰中曝露量の比較

定常状態でのアミカシンの平均血清中曝露量と喀痰中曝露量の比較(外国人データを含む)

	肺NTM症被験者における 本剤の1日1回吸入投与		
	TR02-112試験 ⁹⁾ 590mg	INS-212試験 ⁹⁾ 590mg	PPK ^{a 9)} 590mg
血清	N=14	N=39 ^b	N=53 ^b
AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	21.6(69.9)	20.0(55.2)	20.4(59.3)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2.12(71.8)	2.32(59.7)	2.27(62.2)
喀痰	—	N=59	—
AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	—	—	—
C _{max} [本剤試験($\mu\text{g}/\text{g}$)] [アミカシン試験 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)]	—	1,720(183) ^c	—

a: PPK解析ではTR02-112試験とINS-212試験(CONVERT試験)のデータを用いた。

b: 日本人28例を含む。

c: 投与1カ月目の投与後1~4時間(最高濃度)における平均値(CV%)

注: データは平均値、平均値±標準偏差又は平均値(CV%)として示した。

CF: 嚢胞性線維症、CV: 変動係数、NTM: 非結核性抗酸菌、PPK: 母集団薬物動態

4 吸収

バイオアベイラビリティ⁹⁾

肺NTM症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(TR02-112試験)及び国際共同第Ⅲ相試験(INS-212試験: CONVERT試験)において、PK解析対象部分集団の被験者より血清を採取し、アミカシン濃度を測定した。その結果、アミカシンの血清中C_{max}及びAUC₀₋₂₄は、投与1日目と定常状態とで同程度であった[TR02-112試験; C_{max}平均値($\mu\text{g}/\text{mL}$): 1.91(投与1日目)、2.12(定常状態)、AUC₀₋₂₄平均値($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$): 19.0(投与1日目)、21.6(定常状態)、INS-212試験; C_{max}平均値($\mu\text{g}/\text{mL}$): 2.21(投与1日目)、2.32(定常状態)、AUC₀₋₂₄平均値($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$): 19.0(投与1日目)、20.0(定常状態)]ことから、血清中にアミカシンはほとんど蓄積せず、本剤投与による全身曝露量が最小限であることが示された。さらに、TR02-112試験において、本剤投与終了後24時間までのアミカシンの累積尿中排泄率はアミカシン投与量の7.42%であったことから、本剤投与によるアミカシンの全身バイオアベイラビリティは低いことが示された。

なお、本剤のバイオアベイラビリティは、主に吸入送達効率の個人差及び患者の気道病変状態の違いにより異なることが予想される。

5 分布

血漿蛋白結合率

アミカシンは血清タンパク質に10%以下で結合していた¹¹⁾。

分布容積

本剤投与後の平均の総見かけ分布容積は約5.0L/kgであった⁹⁾。

気道以外の組織への移行性(ラット)

雌のSprague-Dawleyラットに本剤(75mg/mLのアミカシン、脂質対アミカシン比は0.6~0.7:1 [w/w])を、60mg/kgの用量で鼻腔内にのみ単回吸入投与したとき、気道以外の組織(腎臓及び脳)への分布は限定的であった¹²⁾。

6 代謝

アミカシンは著しい代謝を受けない¹³⁾。

7 排泄

本剤投与後、全身に吸収されたアミカシンは、主に糸球体ろ過により排泄される。肺MAC症患者に本剤590mg 1日1回反復吸入投与した時の投与終了後24時間までの累積尿中未変化体排泄率の平均値(n=14)は7.42%(範囲:0.72~22.6%)であった⁹⁾。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤吸入投与によるヒト母乳中への移行は不明であるが、アミカシンを筋肉内投与した場合、ヒト母乳中に移行することが報告されている。

13. 過量投与

アミカシンの除去には血液透析が有用であるとの報告がある。

8 特定の背景を有する患者

内因性又は外因性の要因 (例えば、腎機能障害や薬物相互作用) に基づいて潜在的な薬物動態の違いを評価するための試験は実施しなかった。

腎機能障害

腎機能障害患者では高い血中濃度が持続し、腎障害の悪化及び第8脳神経障害の副作用が強くあらわれるおそれがある。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱以上の注意
包装/関連情報

主要文献/製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

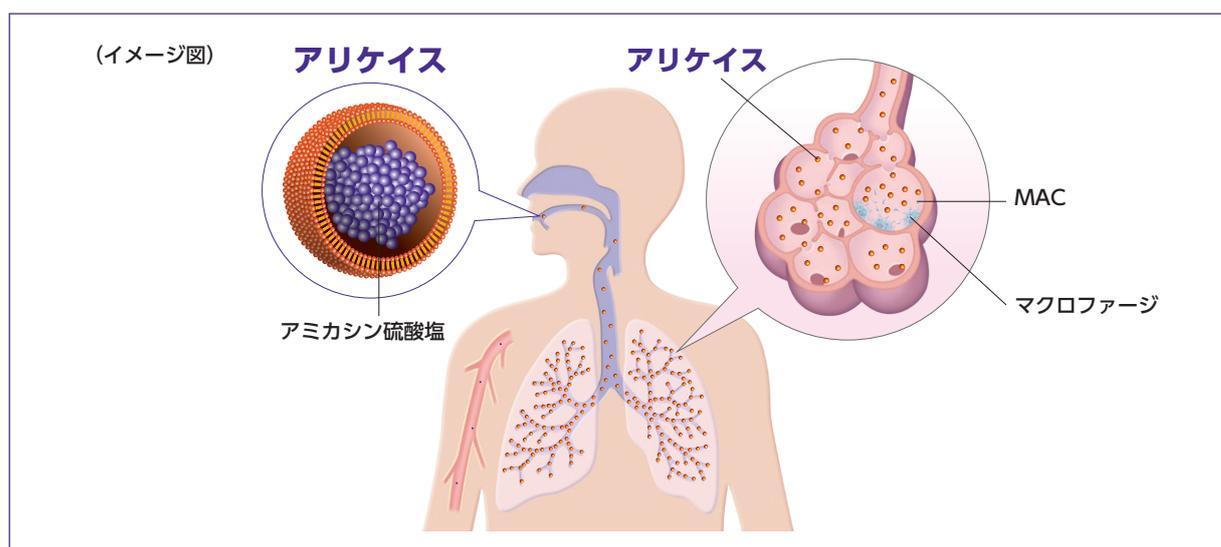
1 作用機序

有効成分

本剤は、アミカシン硫酸塩をリポソーム粒子に封入した吸入液剤 (amikacin liposome inhalation suspension: ALIS) である。アミカシンは、ポリカチオン性、半合成アミノグリコシド系抗生物質であり、細菌のリポソーム30Sサブユニットに結合してタンパク質合成を阻害することにより抗菌活性を示す。

1. 吸入による肺組織への送達

一般的に、吸入薬が肺胞に90%以上の効果で送達されるためには、エアロゾルの空気動学的直径平均値 (mean mass aerodynamic diameter: MMAD) が1~5 μm でなければならないとされている¹⁴⁾。in vitro試験において、ラミラネブライザシステムにより生成された本剤のエアロゾルのMMADは3.60 μm であり、エアロゾルの73.9%が5 μm 未満であったことが報告されている¹⁵⁾。



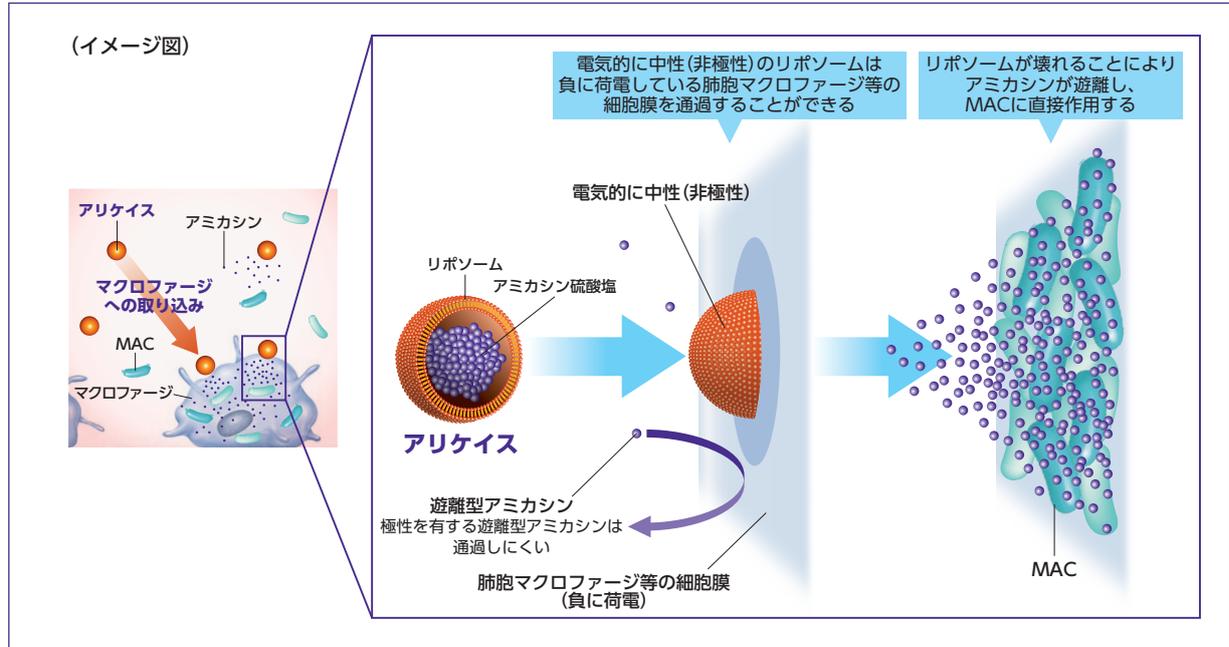
ラミラネブライザシステムにより生成されたエアロゾル粒子のサイズ (in vitro)¹⁵⁾

	エアロゾル粒子サイズ (MMAD)	吸入に適したサイズの粒子の割合 (RF<5.0 μm)
平均値 (SD)	3.60 μm (0.19)	73.9% (3.9)

MMAD: 空気動学的直径平均値、RF (respirable fraction) <5.0 μm : 5.0 μm 未満の粒子の割合

2. バイオフィームへの浸透及びマクロファージへの取り込み

リポソーム化製剤である本剤はヒトの喀痰を透過し、バイオフィームに浸透することができる。培養ヒトマクロファージにおいて、本剤は、アミカシンのマクロファージへの取り込みを増加させ、遊離型アミカシンよりも本剤による細胞内マイコバクテリアの死滅数が多かった^{16, 17)}。



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱以上の注意
包装/関連情報

主要文献/製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

2 *in vitro*における抗菌活性

本邦における分離株に対するアミカシンの活性(*in vitro*)

微量液体希釈法(BMD)を用いて難治性肺MAC症患者から得た31の分離株(28株の*M. avium*及び3株の*M. intracellulare*)が評価された報告では、アミカシンのMIC₅₀は8 µg/mL、MIC₉₀は32 µg/mLであった¹⁸⁾。

BMDを用いた別の報告¹⁹⁾では、治療前の肺結核及び肺NTM症の患者から得た34のMAC分離株(28株の*M. avium*及び5株の*M. intracellulare*)並びに、クラリスロマイシンの単剤長期療法下のMAC肺疾患患者から得た1株の*M. avium*が評価された。*M. avium*に対するアミカシンのMIC₅₀及びMIC₉₀はそれぞれ4及び8 µg/mL、*M. intracellulare*に対してはそれぞれ1及び8 µg/mLであった。

また、多剤療法を受けたものの喀痰培養陽性であった肺MAC症患者48例から分離した、39株の*M. avium*及び9株の*M. intracellulare*が評価された報告²⁰⁾では、アミカシンのMIC₅₀及びMIC₉₀はそれぞれ4及び16 µg/mLであった。

Broth MIC NTM法を用いて6株の*M. avium*及び6株の*M. intracellulare*が評価された報告²¹⁾では、*M. avium*に対するアミカシンのMIC₅₀は8 µg/mL、MIC₉₀は8 µg/mL、*M. intracellulare*に対するアミカシンのMIC₅₀は1 µg/mL、MIC₉₀は8 µg/mLであった。

さらに、寒天平板希釈法を使用して11株の*M. avium*及び12株の*M. intracellulare*が評価された報告²²⁾では、アミカシンのMIC₅₀、MIC₉₀は、ともに高値であった(それぞれ64 µg/mL、64 µg/mL)。これは、寒天平板希釈法が標準的な液体培地希釈法と比較してMIC値が高値になることが知られているため、感受性の差よりも試験方法の違いを反映している可能性が高い^{23, 24)}。

本邦におけるMAC分離株について、アミカシンMICを指標とする感受性は、海外における報告と類似していることが示された。

本邦における分離株に対するアミカシンの活性

菌種	試験法	年	分離株数	MIC範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	引用文献
MAC	BMD	2010~2017	31	1~>64	8	32	18)
<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>	BMD	2008~2011	29 5	1~8 1~8	4 1	8 8	19)
MAC (<i>M. avium</i> 、 <i>M. intracellulare</i>)	BMD	NA	48 (39、9)	0.5~16	4	16	20)
<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>	BMD (Broth MIC NTM)	2003~2004	6 6	2~8 ≤0.5~8	8 1	8 8	21)
<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>	寒天平板希釈法	NA	11 12	16~128 8~>1,024	64 64	64 64	22)

BMD: 微量液体希釈法、Broth MIC NTM: 微量液体希釈で測定できる市販のマイクロプレート、MIC: 最小発育阻止濃度、NA: 該当せず

アリケイスの効能又は効果

適応菌種: アミカシンに感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)

適応症: マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)による肺非結核性抗酸菌症

3 喀痰及びバイオフィルムに対する リポソームの透過性

*P. aeruginosa** 感染ヒト喀痰層への浸透 (*in vitro*)¹⁶⁾

ALISについてMACのバイオフィルムを用いての正式な*in vitro*試験は実施されていない。

しかしながら、*P. aeruginosa*は、そのバイオフィルム形成が嚢胞性線維症(CF)患者における慢性肺感染症の病因に関係していることが判明していることから、*P. aeruginosa*のバイオフィルムに対するリポソームの透過性が検討された。さらに、CF患者における慢性感染症に関連して、*P. aeruginosa*のバイオフィルムが喀痰中及び粘膜中に存在することから、CF患者から採取された喀痰中へのリポソームの透過性が検討された。

ALISと同じ平均サイズ及び脂質組成を有する空のリポソームを調製し、膜局在性の蛍光プローブ(dil(3)C18)で標識した。この空リポソームを、1 μ m径の蛍光ビーズとともに、CF患者から採取した喀痰より作成した1mm厚の薄層の上部に添加した。この検体を37 $^{\circ}$ C、30分間インキュベート後、凍結し、蛍光顕微鏡観察に供した。

標識リポソーム及びビーズのいずれも、喀痰層の上部では容易に観察されたが、層の底部への透過は、リポソームについてのみ明瞭に認められた。

リポソームが1mm厚の喀痰層を通過する能力について、径8 μ mのポアサイズを有するトランスウェルを用いた検討も行われた。

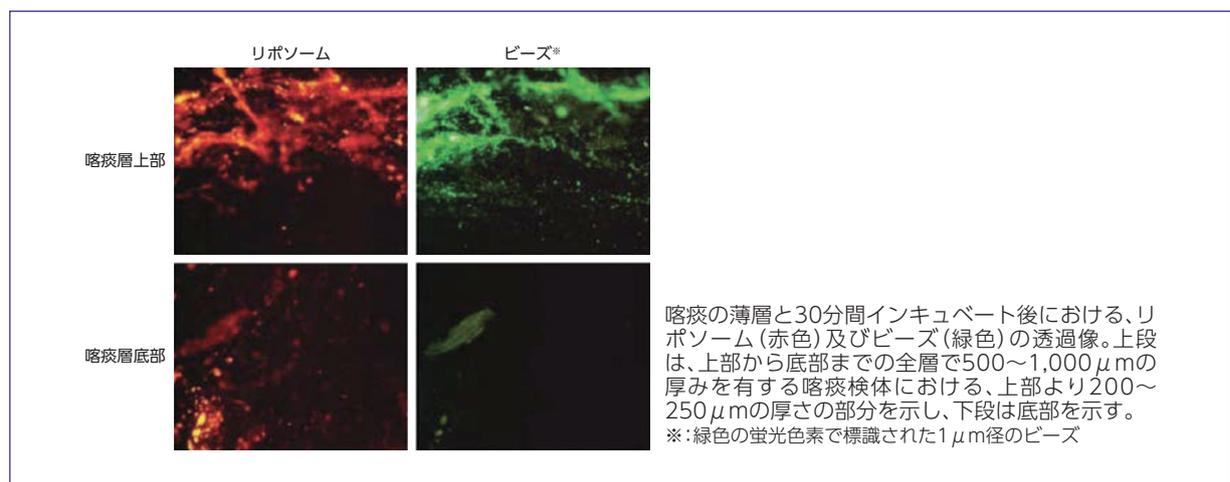
インキュベート後の底部チャンバーより、リポソームに関連する推定最大蛍光量の62%の蛍光が回収された(最大蛍光量は、リポソームが両チャンバーに自由アクセス可能、すなわちバリアが存在しないと仮定した場合に観察される量である)。一方、ビーズに関連する最大蛍光量のわずか9%が、底部チャンバーより回収された。

また、*P. aeruginosa* PA3064(粘液由来のPAO1)を60時間光学フローセル中でインキュベートし、共焦点レーザー走査顕微鏡での観察が可能なバイオフィルムを十分に形成させた後、蛍光標識されたリポソーム及びビーズをこれに添加した。

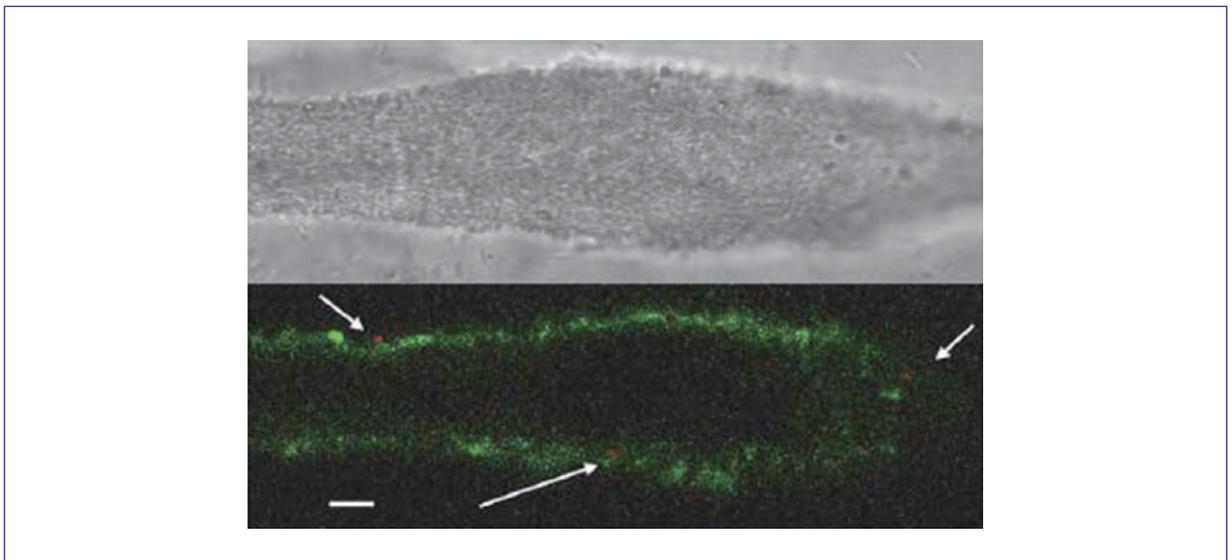
標識リポソームは明らかにバイオフィルムを透過し、バイオフィルム周囲の大量の流体中よりも、バイオフィルムに関連する箇所を高濃度に認められた。リポソームの濃度は、バイオフィルムの周辺部で最も高かった。リポソームよりサイズが大きいビーズは、大部分がバイオフィルムから流れ去って、バイオフィルムの表面にはほとんど見当たらず、バイオフィルムを透過したビーズは全く認められなかった。

*: 本剤の適応外菌種

嚢胞性線維症患者の喀痰へのリポソームの透過像



嚢胞性線維症患者の*P. aeruginosa*バイオフィーム中へのリポソームの透過像



P. aeruginosa PA3064が光学フローセル中に形成したバイオフィームへの蛍光標識リポソーム(緑色)及びビーズ(赤色)の透過像。上段は、バイオフィームの光学顕微鏡による断面像を示し、下段は、上段と同じ断面を灌流条件下でリポソーム及びビーズを添加して約50分後に撮影した共焦点レーザー走査顕微鏡像。矢印は、バイオフィームに付着したポリスチレンビーズを示す。
スケールバー=10 μ m

アリケイスの効能又は効果
適応菌種：アミカシンに感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)
適応症：マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)による肺非結核性抗酸菌症

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装／関連情報

主要文献 製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

4 ALISのマクロファージへの取り込み

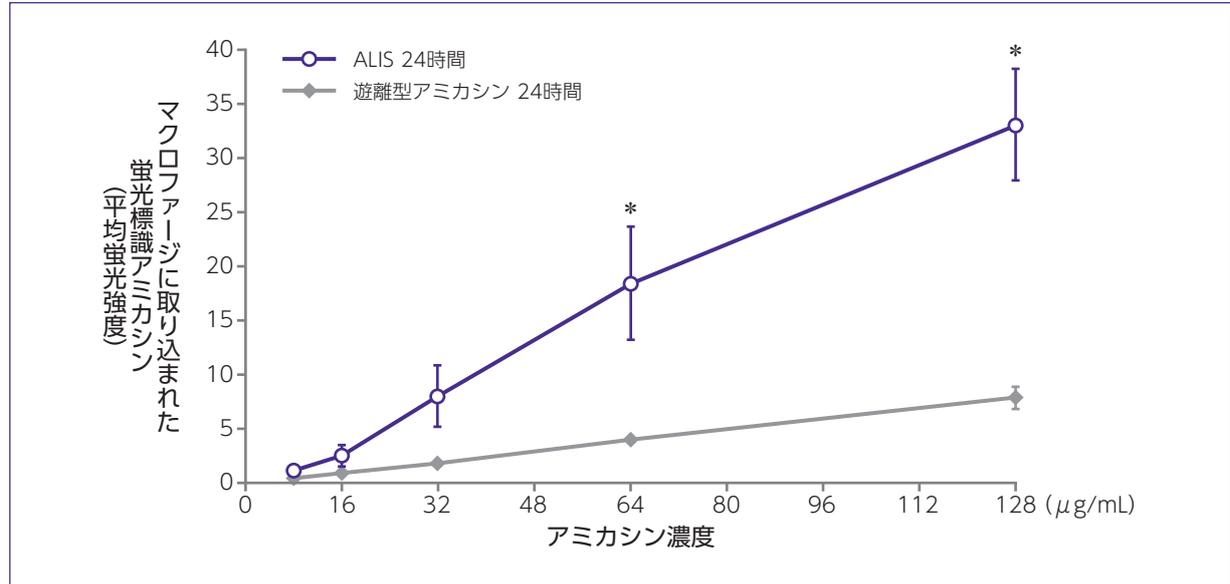
In vitroでの検討²⁵⁾

ヒトマクロファージによるアミカシン取り込み能を、ALIS及び遊離型アミカシン(リポソーム非封入型アミカシン硫酸塩水溶液)(FA)を用いて*in vitro*で検討した。

テトラメチルローダミン(TAMRA)標識アミカシンを含有するALISを、ALISの製造工程と同様の封入法を用いて作製し、非標識アミカシン含有のALISと同様の粒子径、組成を有するアミカシン封入体を得た。ヒト単球系THP-1細胞をphorbol 12-myristate 13-acetate(PMA)刺激によりマクロファージへと分化させ、8~128 $\mu\text{g/mL}$ のALIS及びFAと4又は24時間インキュベートした後、フローサイトメトリー法により細胞内へのアミカシン取り込み量を測定した。

質量分析法を用いた予備的検討において、TAMRA標識はマクロファージのアミカシン取り込み能に影響を及ぼさないことが確認されている。ALIS処置ではFA処置と比較してアミカシン取り込み量が高値を示し、24時間インキュベート後の標識アミカシン取り込み量はFAの約4倍であった。また、蛍光顕微鏡を用いた評価においても、FAと比較してALISとインキュベートしたマクロファージでより多くのTAMRA由来蛍光が確認された。以上のことから、検討した濃度範囲において、ヒトマクロファージによるアミカシンの取り込みは、FAとインキュベートした場合より、リポソーム化した製剤であるALISとインキュベートした方が高くなることが示された。

マクロファージのアミカシン取り込み (*in vitro*)



* $P < 0.05$ vs. 同濃度、同時間の遊離型アミカシン (Tukey検定を用いた二元配置分散分析)
3回の実験の平均値 \pm SE

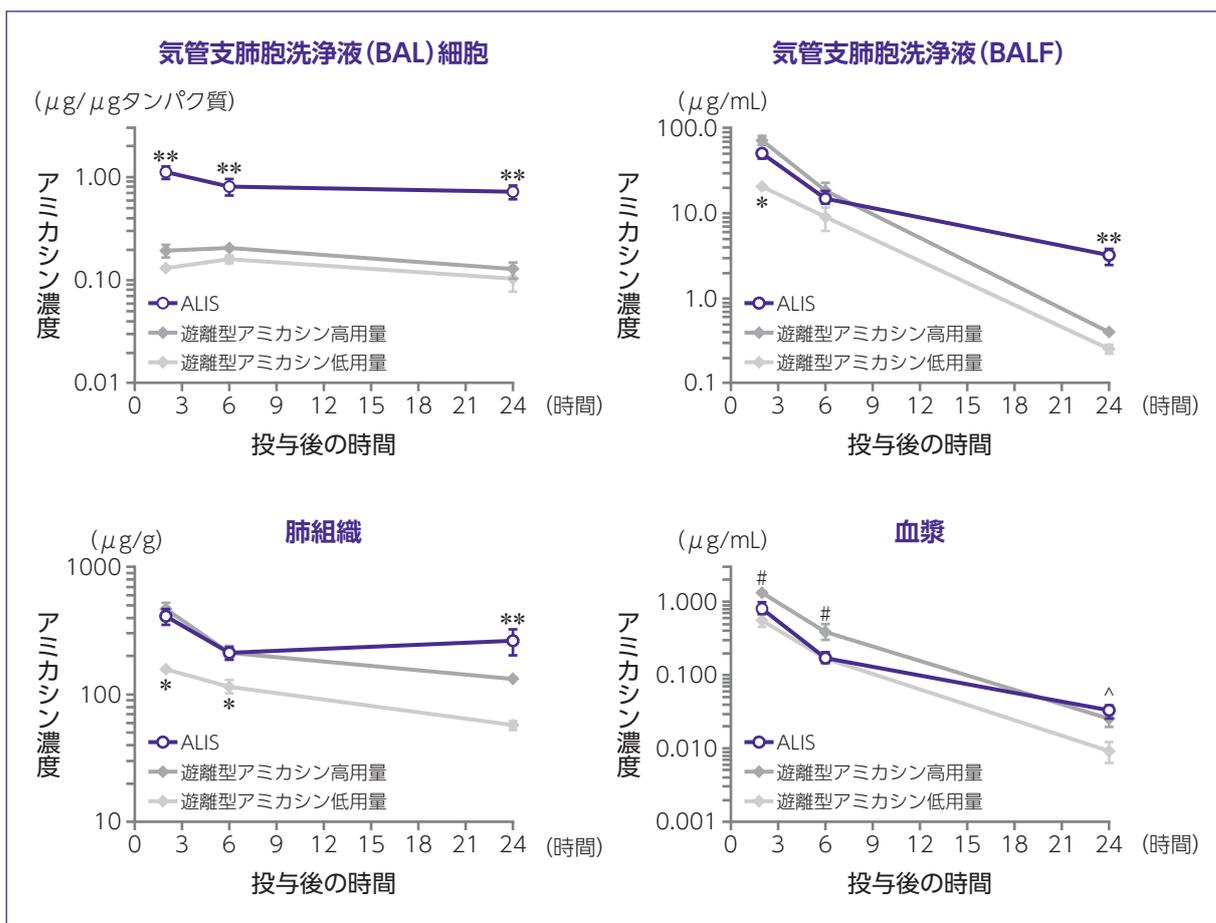
25) Zhang J, et al.: Front Microbiol. 2018;9:915.より改変
【利益相反】本試験はインスメッドからの資金提供等による支援を受けた。

ラットでの検討²⁵⁾

ラットにネブライザを用いてALIS(アミカシンとして53.4mg/mLを40mL)及びFA(低用量群:アミカシンとして20.0mg/mLを40mL、高用量群:アミカシンとして53.4mg/mLを40mL)を吸入投与したときの、肺胞マクロファージによるアミカシン取り込み量を比較検討した。BAL細胞中のマクロファージの割合は80%以上であった。ALIS投与群とFA低用量群との比較では、肺沈着量は両群間で有意差はみられなかった[ALIS投与群:977±106(μg/g lung)、FA低用量群:507±64(μg/g lung)]にもかかわらず、ALIS投与2、6及び24時間後のBAL細胞内アミカシン濃度は、FA低用量群と比較して5~8倍高かった。また、FA高用量群との比較では、ALIS投与群の肺沈着量は1/2程度であった[ALIS投与群:977±106(μg/g lung)、FA高用量群:2,283±308(μg/g lung)]にもかかわらず、BAL細胞内アミカシン濃度は4~6倍高かった。ALIS投与24時間後の肺組織及びBAL液中アミカシン濃度もFA低用量群及び高用量群と比較して高かった。

以上のことから、ラットにおいて、ALISの吸入投与ではFAの吸入投与と比較して肺胞マクロファージへのアミカシン取り込みが高くなることが示された。

ラットにALIS又はFAを吸入投与した際のBAL細胞、BAL液、肺及び血漿中アミカシン取り込み量の推移



n=8匹/群

*P<0.05 vs. FA高用量群及びALIS群、**P<0.05 vs. FA低用量及びFA高用量群、#P<0.05 vs. ALIS群及びFA低用量群、^P<0.05 vs. FA低用量群 (いずれもTukey post-test)

ALIS: アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、FA: 遊離型アミカシン

25) Zhang J, et al.: Front Microbiol. 2018;9:915.

【利益相反】本試験はインスメッドからの資金提供等による支援を受けた。

5 マクロファージ内の*M. avium*に対する抗菌作用

*M. avium*感染マクロファージに対するALISの*in vitro*殺菌作用¹⁷⁾

マクロファージに感染しているNTMに対するALISの殺菌作用について、THP-1細胞を用いて検討した。PMA刺激によりマクロファージに分化させたTHP-1細胞に3種の*M. avium*株 (MAC 104、A5、及びMAC 3388) 又は2種の*M. abscessus*株 (Ma 26及びMa 36) を感染 (1時間共培養) させ、翌日から細胞をALIS (1~10 µg/mLアミカシン)、FA (10 µg/mL) 又は空リポソーム (ELC; 脂質濃度6.4 µg/mL) で4日間処置した。5日目に細胞中に生存する生菌数を測定した。

その結果、ALISは使用したすべての*M. avium*株に対して濃度依存的な殺菌作用又は顕著な増殖抑制作用を示した。ALIS (10 µg/mL) は、いずれの*M. avium*株に対しても同濃度のFAと比較してより強力な殺菌作用を示した (5日目の生菌数は、MAC 104ではFAの約2/3、A5ではFAの約1/6及びMAC 3388ではFAの約1/2に減少)。なお、ALISはTHP-1細胞に対し細胞毒性を示さなかった。

*M. avium*感染マクロファージにALIS、FA又は空リポソームを4日間作用させた時の*in vitro*殺菌作用

<i>M. avium</i> 株	被験物質	アミカシン濃度 (µg/mL) ^a	回収された平均生菌数 (×10 ⁴) ^c
MAC 104	対照 (培地)	0	260±20
	空リポソーム	0	250±60
	FA	10	6.7±0.5
	ALIS	10	4.6±0.6
A5	対照 (培地)	0	310±30
	空リポソーム	0	320±10
	FA	10	12±2
	ALIS	10	2.1±0.4 ^b
MAC 3388	対照 (培地)	0	210±20
	空リポソーム	0	190±30
	FA	10	9.2±0.4
	ALIS	10	4.4±0.3 ^b

a: アミカシン濃度は10 µg/mLのみ記載 (ALIS、FA)

b: FAと比較して有意差あり (P<0.05、Mann-Whitney non-parametric test)

c: 平均値±標準偏差

ALIS: アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、FA: 遊離型アミカシン

アリケイスの効能又は効果

適応菌種: アミカシンに感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC)

適応症: マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) による肺非結核性抗酸菌症

肺*M. avium*感染マウス(C57BL/6系)に対するALIS反復吸入投与の効果²⁶⁾

*M. avium*の臨床分離株 (strain 104) を鼻腔内に注入し、肺感染症を惹起した雌性マウスにおけるALIS (70mg/mLアミカシン) の殺菌効果を、FAを腹腔内投与したときの殺菌効果と比較した。抗酸菌注入から21日後、投与開始前の肺内*M. avium*数は 0.7×10^5 CFU/肺であった。感染3週間後から5群 (12匹/群) のマウスに、1.5%食塩水もしくはALISを吸入により、又はFAを腹腔内に投与した。

ALISの総投与量は、アミカシンとして2,128mg/kgに統一し、対照群のアミカシン総投与量は2,800mg/kgであった (ALIS群より32%高い用量)。試験開始後28日目に、すべてのマウスを安楽死させ、各マウスの肺あたりの細菌数を測定した。投与後、すべての群で1.5%食塩水群との間に有意差 ($P \leq 0.0002$, Dunnの多重比較検定) が認められた。

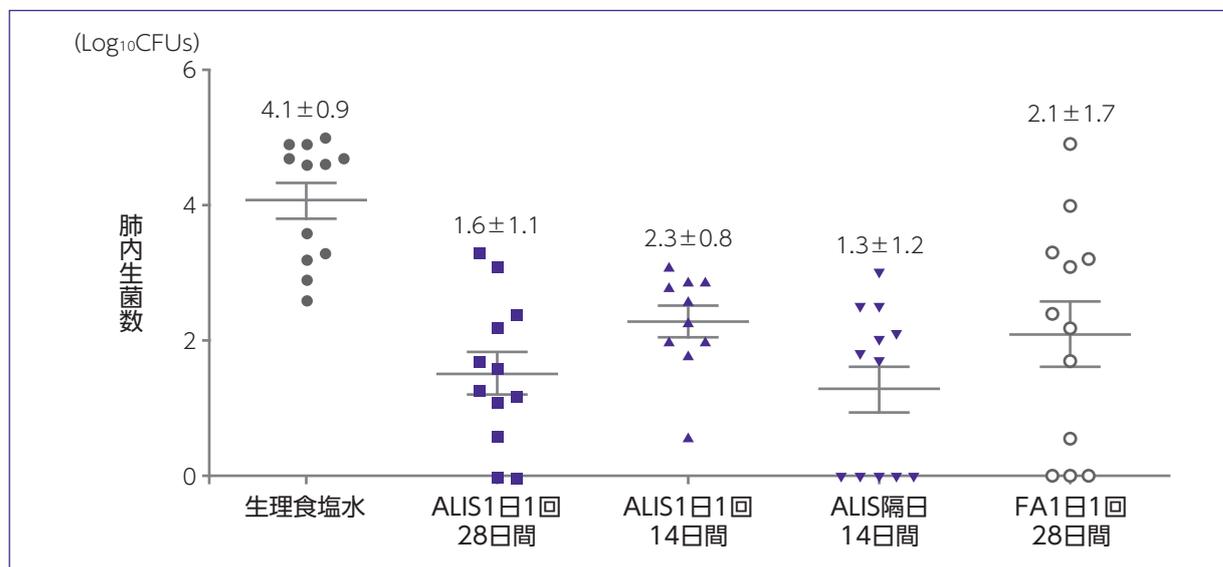
投与後、第1、2、3、4及び5群の肺内*M. avium*数はそれぞれ48.4%、99.5%、99.3%、99.8%及び88.8%減少した。完全除菌が認められた動物の割合は、第1、2、3、4及び5群でそれぞれ0%、17%、0%、42%及び25%であった。

肺*M. avium*感染マウスに対するALIS反復吸入及びアミカシン腹腔内投与の効果 (試験デザイン)

群	被験物質	投与スケジュール	1日アミカシン投与量 (mg/kg)	全アミカシン投与量 (mg/kg)	投与後期間
1	1.5%食塩水	1日1回吸入×1h ×28日間	NA	NA	NA
2	ALIS	1日1回吸入×1h ×28日間	76	2,128	NA
3	ALIS	1日1回吸入×2h ×14日間 14日間休薬	152	2,128	14日間
4	ALIS	隔日吸入×2h ×14日間	152	2,128	NA
5	FA	1日1回腹腔内投与 ×28日間	100	2,800	NA

ALIS: アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、FA: 遊離型アミカシン、NA: 該当しない

肺*M. avium*感染マウスのALIS反復吸入又はアミカシン腹腔内投与後の肺内生菌数 (Log₁₀CFUs)



平均値±標準偏差 (水平線と垂直線は、平均と標準偏差を示す)

ALIS: アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、CFU: コロニー形成単位、FA: 遊離型アミカシン投与スケジュールについては上表を参照すること。

6 耐性の機序⁶⁾

マイコバクテリアのアミカシンに対する耐性のメカニズムは、リボソームの16S rRNAをコードする *rrs* 遺伝子の変異に関連している。*rrs* 遺伝子に突然変異が起きると、16S rRNAの変化に伴いアミノグリコシド系抗生物質のリボソームA部位への結合が阻害される。

国際共同第Ⅲ相試験 (INS-212試験) では、ベースライン後に64 μg/mLを超えるアミカシンMIC (最小発育阻止濃度) を示すMAC分離株が7.7% (26/336例) に認められ、アリケイス+GBT群では、GBT単独群よりも高い割合で観察された [アリケイス+GBT群：10.3% (23/224例)、GBT単独群：2.7% (3/112例)]。

安全性薬理試験及び毒性試験

1 安全性薬理試験

独立した安全性薬理試験は実施しなかったが、ALISの心血管系、呼吸系に及ぼす影響について、イヌを用いた1ヵ月反復投与毒性試験の中で評価したところ、最大31mg/kg/日投与しても、心拍数、心電図データ(PR、QRS、QT、QTc)、呼吸数、1回換気量及び毎分換気量に対する影響は認められなかった²⁷⁾。なお、ALIS反復投与毒性試験において気道以外の器官に対して影響がみられなかったことから、さらなる動物種を用いた安全性薬理試験は不要と考え、追加の安全性薬理試験は実施しなかった。

2 毒性試験

単回投与毒性試験

ALISの単回吸入毒性試験は実施しなかった。

ALISの反復吸入毒性試験の初回投与日のデータ、すなわち、マウスを用いた3ヵ月間吸入毒性試験の90mg/kg/日、ラットを用いた3日間吸入毒性試験(小核試験)の135mg/kg/日、並びにイヌを用いた3ヵ月間吸入毒性試験及び9ヵ月間吸入毒性試験の30mg/kg/日において、ALISの忍容性は良好であることが示された(注：ALISの単回投与後の病理組織学的評価は実施しなかった)²⁸⁾。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

主要文献 製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

反復投与毒性試験(ラット、イヌ)²⁹⁾

動物種(系統)	投与経路	アミカシン 目標投与量 (mg/kg/日)	投与 期間	性別 n/群	無毒性量	主な所見
SD ラット	鼻部吸入 (1日1回 最長140分間)	ALIS群: 10、30、 100 対照群: 空気、1.5% NaCl又は ELC	30日間	雌雄 各10匹	100mg/kg/ 日	<ul style="list-style-type: none"> 被験物質投与に関連すると考えられる生存中の変化は認められなかった。 肺重量の増加: FA群、中用量群、高用量群。1ヵ月の回復期間後、完全な回復が認められた。 びらん性の肺胞泡沫マクロファージの集簇: 全投薬群(低用量群: 軽微~軽度、FA群・中用量群: 軽度~中等度、高用量群: 中等度) 気管支クララ細胞の肥大: 全ALIS群(軽微~中等度)^{*2} 限局性の泡沫肺胞マクロファージの集簇: ELC群(軽微/軽度)。脂質染色は、リン脂質の過剰な集簇を示すものではなく、むしろ中性脂肪を示すものであった。 上気道の刺激(鼻腔、喉頭及び気管): FA群、全ALIS群。ラットの鼻部吸入試験(被験物質の範囲)でみられることの多い非特異的な局所刺激性を反映したものと考えられた。 1ヵ月の回復期間後、全ての所見は回復又は回復傾向を示した。
SD ラット	鼻部吸入 (1日1回 最大240分間)	ALIS群: 10、30、90 対照群: 1.5%NaCl	最長 6ヵ月間	雌雄 各30匹	上気道及び 肺: 10mg/kg/日 未滿 腎臓: 30mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> 全ての用量で忍容性は概ね良好であった。 上気道の刺激: 全ALIS群 炎症及び/又は肺胞上皮過形成を伴う肺のマクロファージの集簇: 全ALIS群。肺のマクロファージの集簇はALIS投与に対して想定される適応性変化であり、毒性所見とは判断されなかった。 腎症: 高用量群 3ヵ月の回復期間後、全ての変化は回復又は回復傾向を示した。
イヌ (ビーグル)	フェイスマスク を介した吸入 (1日1回 最長60分間)	ALIS群 ^{*1} : 5、15、50 対照群: 1.5%NaCl 溶液又はELC	30日間	雌雄 各6匹	31mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> すべての用量で忍容性は良好であった。 死亡: 高用量群1匹(Day30)。死因は急性出血性腸炎で、腸内毒素血症はクロストリジウムの異常増殖による二次的な症状の可能性が考えられた。Day29の最終生存性確認まで毒性所見は観察されなかった(確認時を含む)。 流涎(投与中及び/又は投与直後): 全ての群(アミカシン群で高発現) 血清中トリグリセリド増加(軽微): FA群の雄、高用量群の雌^{*3} 血清中リン高値(軽微): FA群、高用量群の雌^{*3} 肺重量の増加: 中用量群、高用量群 肺胞及び間質泡沫マクロファージの用量依存的な集簇: 全ALIS群(低用量群: 軽微、中用量群及び高用量群: 軽度~重度)。マクロファージは細胞質の空胞化を特徴とし、高用量群では特に、小型の不規則な好塩基性含有物が観察された。脂肪染色では、マクロファージの大部分が染色されないか、又は中性脂肪が染色された。 流入気管リンパ節における泡沫マクロファージの増加: 高用量群 肺の血管周囲/細気管支周囲のリンパ様細胞の浸潤: 中用量群、高用量群 喉頭の限局性びらん(軽微): 高用量群2匹。毒性学的意義は不明と判断された。 投与後1ヵ月間経過後、生存中にみられた所見及び肺重量の増加は回復し、マクロファージの集簇は回復傾向を示した。

SDラット: Sprague Dawley rat ELC: empty liposomes control(空リポソーム)

*1: 試験期間を通して投与されたアミカシンの用量は、目標用量未滿であった。

*2: ラットを用いた最大2年間の長期試験ではみられなかった。

*3: イヌを用いた長期投与試験では発現しなかったため、本試験の投与に対する関連性は不明であった。

安全性薬理試験及び毒性試験

動物種 (系統)	投与経路	アミカシン 目標投与量 (mg/kg/日)	投与 期間	性別 n/群	無毒性量	主な所見
イヌ (ビーグル)	フェイスマスク を介した吸入 (1日1回 最長90分間)	ALIS群： 5、10、30 対照群： 1.5%NaCl	3ヵ月間	雌雄 各6匹	肺及び流入 リンパ節： 30mg/kg/日 腎臓： 10mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> 全ての用量で忍容性は良好であり、投与に関連した生存中又は剖検時の肉眼所見は認められなかった。 泡沫肺胞マクロファージ：全ALIS群(低用量群：軽微～軽度、中用量群：軽度～中等度、高用量群：重度)。マクロファージは、高頻度に細胞質に好塩基性顆粒を含む空胞化を呈することを特徴とした。高用量群では、マクロファージの集簇が肺重量の増加と関連していた。泡沫マクロファージは、雄は全ての用量で、雌は10mg/kg/日以上で、縦隔及び気管支リンパ節にも認められ、肺の異物排除の結果である可能性が高かった。肺のマクロファージの集簇は、ALISの投与に対する予測される適応性反応と考えられた。 喉頭の潰瘍：高用量群8匹中1匹。ALIS吸入の二次的変化で、げっ歯類と同様に、非特異的な反応と考えられた。 近位尿細管の好酸球物質の沈着増加(軽微～軽度)：高用量群8匹中1匹。 2ヵ月の回復期間後、全ての変化は回復又は回復傾向を示した。全用量群において、投与に関連した肺の変化の回復は部分的であったが、リンパ節、腎臓及び喉頭の変化は完全に回復した。
イヌ (ビーグル)	フェイスマスク を介した吸入 (1日1回 最長90分間)	ALIS群： 5、10、30 対照群： 1.5%NaCl 又はELC	9ヵ月間	雌雄 各6匹	肺及び流入 リンパ節： 30mg/kg/日 腎臓： 30mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> 忍容性は良好であった。 泡沫肺胞マクロファージの集簇：アミカシン/リポソーム製剤からの吸入粒子を排除するための肺の適応性変化と考えられた。肺組織の壊死、扁平上皮化生又は増殖性/腫瘍性変化は伴わなかった。発現頻度及び重症度は、3ヵ月間の投与期間終了時点と同等であった。以上から、ALISを連日反復投与しても、イヌでのALIS投与に関連した肺の変化はそれ以上進行しないと考えられた。 近位尿細管での細胞質内の褐色色素の増加(軽微～軽度)：全てのALIS群。褐色色素と他の細胞変化(炎症、上皮変性/壊死、又は細胞増殖等)、又は関連する血液生化学検査のパラメータ上昇との関連が認められなかったことから、褐色色素が腎機能に影響を及ぼす可能性は低く、したがって褐色色素は毒性変化ではないと判断された。 鼻甲介の変性：ALISを3ヵ月間吸入投与したイヌでは認められず、長期投与による影響を示している可能性がある。鼻甲介の変化は局所刺激性と一致した³⁰⁾。ALISは、ヒトではネブライザによる吸入投与であることから、鼻甲介で認められた変化の臨床的意義は不明である。 気管分岐部の塩基性顆粒：ALISを3ヵ月間吸入投与したイヌでは認められず、長期投与による影響を示している可能性がある。 肺の主な流入リンパ節中のマクロファージの増加：全ALIS群(ALIS投与イヌの大部分で認められた)。発現率及び重症度は、9ヵ月間試験では3ヵ月間試験に比べて増加した。 気管支の変化は完全に回復したが、肺、肺の流入リンパ節、鼻甲介及び気管分岐部の変化については、回復傾向が示された。腎所見は完全に回復した。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報主要文献 製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

遺伝毒性試験³¹⁾

1. 復帰突然変異試験 (*in vitro*)

ネズミチフス菌(ヒスチジン)試験株TA98、TA100、TA1535及びTA1537並びに大腸菌(トリプトファン)試験株WP2uvrAを用いた復帰突然変異試験(S9活性下/非活性)で変異原性を示さず、マウスリンパ腫L5178Y細胞株におけるチミジンキナーゼ試験(S9活性下/非活性)において突然変異誘発性に対して陰性であることが示された。

2. 染色体異常試験 (*in vitro*)

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験(S9活性下/非活性)において染色体構造異常を引き起こさなかった。

3. 小核試験

ラットを用いた小核試験においてALISは染色体異常誘発性を示さなかった。

がん原性試験

ラットを用いた2年間吸入投与がん原性試験³²⁾

1群雌雄各60匹のラット(SD)にALISをアミカシンとして5、15及び45mg/kg/日の目標用量で、最長170分間の鼻部曝露により最大24ヵ月投与した。

① 肺における腫瘍性病変

ALISの投与に直接関連すると考えられる腫瘍性病変は、45mg/kg/日群の肺に限定されたが、この濃度は肺重量に基づき補正した場合、ヒトで臨床使用される用量の6倍高いものであった。高用量群の雌2匹に扁平上皮癌が認められた。これらの腫瘍は剖検時に肉眼で明らかであった。扁平上皮癌はSD系ラットでは極めて稀であり、試験実施施設において自然発生性病変としてこれまでに認められていないことから、ALISとの関連性ありと判断された。これらの腫瘍は、ほぼ2年間の投与後の剖検時に観察されたため、この2匹のラットの死因ではなかった。高用量群の雌1匹には角化型肺嚢胞も認められ、雌2匹の肺胞上皮に極小の扁平上皮化生が認められた。高用量群の雄1匹(剖検時に肉眼で明らか)及び雌1匹に細気管支/肺胞腺腫が認められたが、これらはハンティンドン・ライフサイエンス(HLS)社の背景値の範囲内の発現頻度であることから、ALIS投与との関連性は不明と判断された。

② その他の腫瘍性病変

ALISを投与したラットにおける他の腫瘍性病変として、5mg/kg/日群の雌雄各1匹及び45mg/kg/日群の雄1匹の口蓋の扁平上皮癌(本試験の最終報告書では咽頭組織下と記載されている)が認められ、これらのラットの死因であった。これらの腫瘍の発現頻度は統計学的に有意ではなく、明らかな用量依存性は認められなかった。したがって、ALISとの関連性は不明と判断された。また、45mg/kg/日群の雄に腭内分泌組織(腭島細胞がん及び腭島細胞腺腫と腭島細胞がんの複合体)の腫瘍発現頻度の増加が認められた。これらの腫瘍の発現頻度は統計学的に有意な増加を示さず、HLS社の背景値の範囲内であった。したがって、これらの腫瘍もALISとの関連性は不明と判断された。

以上、ラットを用いた2年間吸入試験においてALISの忍容性は概ね良好であったが、高用量群の雌60匹中2匹に、扁平上皮細胞がんから成る肺腫瘍が認められた。肺の腫瘍性病変は、肺に対して粒子高負

安全性薬理試験及び毒性試験

荷となる吸入粒子(薬剤/脂質)の長期曝露に起因する変化であり、非げっ歯類と比較してげっ歯類で顕著な事象と考えられる。ALISを投与したラットで認められた腫瘍のヒトとの関連性は不明であるが、肺に対する同等以上の粒子高負荷によりイヌでは肺の毒性変化が認められていないことから、ラット特異的な変化であると考えられた。

免疫毒性試験³³⁾

1. 14日間反復吸入投与による肺胞マクロファージの機能に関する試験

各群12匹のラット(SD)にALISの初期製剤(19.9mg/mLアミカシン含有)、FA(15.6mg/mL)、0.9%NaCl(すべての投与群の溶媒)又はELCを1日1回(4時間)14日間吸入投与した場合、マクロファージの貪食能及びその一酸化窒素及びTNF- α を産生する能力は、ALIS吸入に影響されなかった。

2. 3サイクル吸入投与による肺胞マクロファージの機能に関する6ヵ月間試験

1群雌雄各6匹の6群のラット(SD)に1.5%NaCl(対照群)を、1群雌雄各6匹の9群のラットにALIS(70mg/mLアミカシン含有)を90mg/kg/日の用量で吸入投与し、30日間の投与期間を1サイクルとして1、2又は3サイクル行い、それぞれのサイクルに30日間の回復期間を設けた。各30日間の投与期間及び各30日間の回復期間終了後、対照群及び投薬群の各群から雌雄各6匹を評価した(被験物質を投与したラットは投与後24時間及び72時間の双方の時点で評価した)。

ALISは、30日投与+30日休薬を1サイクルとして3サイクル投与した場合、肺胞マクロファージの正常な細胞機能を阻害せず、変化させなかった。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献 製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

有効成分に関する理化学的知見

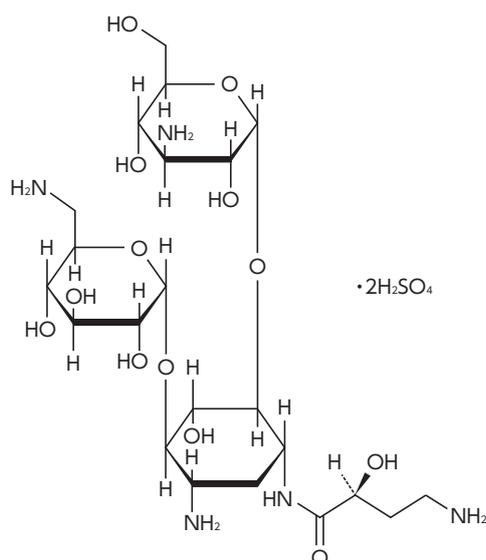
一般名：アミカシン硫酸塩 (Amikacin sulfate)

化学名：3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-[6-amino-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)]-1-N-[(2S)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamine disulfate

分子式：C₂₂H₄₃N₅O₁₃·2H₂SO₄

分子量：781.76

構造式：



性状：アミカシン硫酸塩は白色～黄白色の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノールにはほとんど溶けない。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱以上の注意
包装／関連情報

主要文献／製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃	36ヵ月	バイアル 正立	規格内
加速試験	25±2℃/ 60%RH	6ヵ月		脂質由来分解物の増加傾向がみられたが、その他の項目を含め、すべて規格内
光安定性試験	総照度：120万lx・h以上 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m ² 以上			規格内

測定項目：性状、pH、分解物、溶出性、含量等

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献 製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

取扱い上の注意

規制区分：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存

取扱い上の注意：凍結を避け、冷蔵庫に保管(2℃-8℃)。

アrikeイスは、最大25℃の室温で最大4週間保存が可能である。一旦室温で保存された場合、未使用の薬剤は4週間で廃棄する必要がある。

有効期間：36ヵ月

包装

アrikeイ吸入液 590mg：7バイアル



関連情報

承認番号	30300AMX00245000
承認年月	2021年3月
国際誕生年月	2018年9月
薬価基準収載年月	2021年5月
販売開始年月	2021年7月
再審査期間満了年月	6年(2027年3月満了)
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献／製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

主要文献

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献 製造販売業者
の氏名又は名称及び住所

- 1) Namkoong H, et al.: Emerg Infect Dis. 2016;22(6):1116-7. (PMID: 27191735)
- 2) Morimoto K, et al.: Ann Am Thorac Soc. 2014;11(1):1-8. (PMID: 24102151)
- 3) Ato M, et al.: IASR. 2017;38:245-7.
- 4) Japanese Society of Tuberculosis. Clinical manual of non-tuberculous mycobacteriosis. 1st ed. Igakushoin. 2015 (Japanese)
- 5) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 INS-212試験 (CTD: m2.7.6.12) [承認時評価資料]
- 6) Griffith DE, et al.: Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(12):1559-69. (PMID: 30216086)
- 7) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 INS-312試験 (安全性延長試験) (CTD: m2.7.6.13) [承認時評価資料]
- 8) 社内資料: 海外第Ⅱ相試験 TR02-112試験 (CTD: m2.7.6.11) [承認時評価資料]
- 9) 社内資料: 臨床薬理試験 (ICPD-00494-2試験) (CTD: m2.7.2) [承認時評価資料]
- 10) 社内資料: 薬物動態／薬力学的相関 (CTD: m2.5.3.6) [承認時評価資料]
- 11) Germovsek E, et al.: Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2017;102(2):89-93. (PMID: 27506599)
- 12) 社内資料: 薬物動態試験の概要文 (CTD: m2.6.4) [承認時評価資料]
- 13) Bodey GP, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 1974;5(5):508-12. (PMID: 4462465)
- 14) Wenzler E, et al.: Clin Microbiol Rev. 2016;29(3):581-632. (PMID: 27226088)
- 15) Li Z, et al.: J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2008;21(3):245-54. (PMID: 18759656)
- 16) Meers P, et al.: J Antimicrob Chemother. 2008;61(4):859-68. (PMID: 18305202)
- 17) Rose SJ, et al.: PLoS One. 2014;9(9):e108703. (PMID: 25264757)
- 18) Asakura T, et al.: Open Forum Infect Dis. 2019;6(4):ofz108. (PMID: 31111076)
- 19) 小池祐史 他: 医学検査 2013;62(3):268-73.
- 20) 立石善隆 他: 日呼吸会誌 2010;48(11):797-802.
- 21) 後藤美紀 他: 日臨微生物会誌 2006;16(2):67-73.
- 22) Udou T: J Chemother. 2006;18(6):610-6. (PMID: 17267338)
- 23) Heifets L: Antimicrob Agents Chemother. 1988;32(8):1131-6. (PMID: 2461162)
- 24) Inderlied CB, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 1987;31(11):1697-702. (PMID: 3124736)
- 25) Zhang J, et al.: Front Microbiol. 2018;9:915. (PMID: 29867826)
- 26) 社内資料: 肺*M. avium*感染マウス (C57Bl/6系) に対するALIS反復吸入投与の効果 (CTD: m2.6.2.2.3) [承認時評価資料]
- 27) 社内資料: 安全性薬理試験 (CTD: m2.6.2.4) [承認時評価資料]
- 28) 社内資料: 単回投与毒性試験 (CTD: m2.6.6.2) [承認時評価資料]
- 29) 社内資料: 反復投与毒性試験 (CTD: m2.6.6.3) [承認時評価資料]
- 30) Herbert RA, Leininger JR.: Nose, larynx and trachea. In: Maronpot RR, Boorman GA, Gaul BW; eds. Pathology of the mouse. Cache River Press. 1999;259-92.
- 31) 社内資料: 遺伝毒性試験 (CTD: m2.6.6.4) [承認時評価資料]
- 32) 社内資料: がん原性試験 (CTD: m2.6.6.5) [承認時評価資料]
- 33) 社内資料: 免疫毒性試験 (CTD: m2.6.6.8.2) [承認時評価資料]

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先)

製造販売業者

インスメッド合同会社
東京都千代田区永田町二丁目10番3号 東急キャピトルタワー13階
電話：0120-118808

文献請求先及び問い合わせ先

インスメッド合同会社
メディカルインフォメーションセンター
問い合わせ先等の情報は製造販売業者等の欄を参照

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装／関連情報

主要文献／製造販売業者
の氏名又は名称及び住所



Insmmed[®], Insmmed logo, インスメッド[®], ARIKAYCE[®] and アリケイス are registered trademarks of Insmmed Incorporated. PARI[®] is a registered trademark of PARI GmbH. Lamira[®] and ラミラ[®] are registered trademarks of PARI Pharma GmbH. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

製造販売元

インスメッド合同会社

東京都千代田区永田町二丁目10番3号

東急キャピトルタワー13階

<https://insmed.jp>

[文献請求先及び問い合わせ先]
メディカルインフォメーションセンター
電話：0120-118808

2024年7月作成

PP-ARIK-JP-01019

© 2024 Insmmed GK. All Rights Reserved.

© 2024 PARI GmbH. All Rights Reserved.